

Sinteza i svojstva gvanidinskih kokatalizatora pripremljenih cikloadicijskim reakcijama

Barešić, Luka

Doctoral thesis / Doktorski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:158431>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Luka Barešić

**SINTEZA I SVOJSTVA GVANIDINSKIH
KOKATALIZATORA PRIPRAVLJENIH
CIKLOADICIJSKIM REAKCIJAMA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2023.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Luka Barešić

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF GUANIDINE
COCATALYSTS PREPARED BY CYCLOADDITION
REACTIONS**

DOCTORAL DISSERTATION

Zagreb, 2023.



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Luka Barešić

**SINTEZA I SVOJSTVA GVANIDINSKIH
KOKATALIZATORA PRIPRAVLJENIH
CIKLOADICIJSKIM REAKCIJAMA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:
dr. sc. Zoran Glasovac

Zagreb, 2023.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Luka Barešić

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF GUANIDINE
COCATALYSTS PREPARED BY CYCLOADDITION
REACTIONS**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:
Dr. Zoran Glasovac

Zagreb, 2023.

Ova doktorska disertacija je izrađena u Laboratoriju za fizikalno-organsku kemiju, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju na Institutu Ruđer Bošković pod mentorstvom dr. sc. Zorana Glasovca

Doktorski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom „Cikloadicijske strategije prema policikličkim gvanidinima“ (IP-2018-01-3298)

Zahvale

Želim se ponajviše zahvaliti svom mentoru dr. sc. Zoranu Glasovcu na vođenju kroz sve godine izrade ove disertacije. Hvala na svim savjetima, raspravama i ponekad i prevelikom strpljenju.

Hvala i ostalim kolegama iz Laboratorija za fizikalno-organsku kemiju, Davoru, Ivani, Anti Anamariji, Petru i Vjeki na podršci i savjetima, raspravama, bodrenju i druženju uz roštilj.

Hvala Josipi na bodrenju, motivaciji, razumijevanju i podršci jer bez nje bi ovaj rad bio gotov barem godinu dana ranije.

Sadržaj

SAŽETAK.....	XVII
ABSTRACT	XIX
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Cilj i svrha rada.....	3
§ 2. LITERATURNI PREGLED	5
2.1. Struktura i priprava gvanidina.....	5
2.2. Gvanidini, kiselo-bazna svojstva i njihova uloga u katalizi	7
2.3. Diels-Alderova reakcija i uloga gvanidina.....	14
2.4. Oksanorbornani, oksanorborneni, oksanorbornadieni. Priprava i primjena.....	18
2.5. Aldolna reakcija katalizirana (S)-prolinom.....	22
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	29
3.1. Materijali i metode.....	29
3.1.1. Mjerenje ^{ACN} pK _a odabranih gvanidinijevih soli.....	30
3.2. Sinteza prekursora i supstituiranih furfuralgvanidinijevih jodida.....	31
3.2.1. Sinteza N ¹ ,N ³ -dimetil-N ² -furfuralgvanidinijevog heksafluorofosfata (4a×HPF ₆)	33
3.2.2. Sinteza N,N'-diizopropil- N''-furfuralgvanidinijevog hidroklorida (4b × HCl).....	34
3.2.3. Sinteza N ¹ ,N ³ -diizopropil-N ² -furfuralgvanidinijevog heksafluorofosfata (4b×HPF ₆)	34
3.2.4. Sinteza (Furan-2-il)-N-(imidazolidin-2-iliden)-metan-amonijevog heksafluorofosfata (4c×HPF ₆).....	35
3.2.5. Sinteza (Furan-2-il)-N-(tetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)metanamonijevog heksafluorofosfata (4d×HPF ₆).....	35
3.2.6. Sinteza N ¹ -furfural-N ² -fenil-N ³ -propil-gvanidinijevog heksafluorofosfata (4e×HPF ₆)	36
3.2.7. Sinteza N ² -etil-N ¹ ,N ³ -furfuralgvanidinijevog heksafluorofosfata (4f×HPF ₆)	37
3.3. Reakcije cikloadicije 1. dio	38
3.4. Derivatizacija dobivenih oksa-norbornena.....	39
3.4.1. Sinteza tert-butil-((1,3-diokso-1,3,3a,4,7,7a-heksa-hidro-4,7-epoksi-izobenzofuran-4-il)-metil)-karbamata (5).....	39
3.4.2. Sinteza tert-butil-((-1,3-diokso-oktahidro-4,7-epoksi-izobenzofuran-4-il)-metil)-karbamata (12).....	40
3.4.3. Sinteza tert-butil-((2,3-bis-(benzil-karbamoil)-7-oksabiciklo-[2.2.1]-heptan-1-il)-metil)-karbamata (13)	40
3.4.4. Sinteza (2,3-bis-(benzil-karbamoil)-7-oksabiciklo-[2.2.1]-heptan-1-il)-metan-amonijevog 2,2,2-trifluoracetata (14).....	41

3.4.5. Sinteza N ² ,N ³ -dibenzil-1-((3-fenil-tioureido)-metil)-7-oksabiciklo-[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksamida (15)	42
3.4.6. Sinteza N ² ,N ³ -dibenzil-1-((2-izopropil-3-fenil-guanidino)-metil)-7-oksabiciklo[2.2.1]-heptan-2,3-dikarboksamid hidroklorida (16×HCl).....	43
3.4.7. Sinteza tert-butil ((1,3-diokso-2-fenil-2,3,3a,4,7,7a-heksahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-4-il)-metil)-karbamata (6)	44
3.4.8. Sinteza tert-butil ((1,3-diokso-2-fenil-oktahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-4-il)-metil)-karbamata (17)	45
3.4.9. Sinteza (1,3-diokso-2-fenil-oktahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-4-il)-metan-amonijevog 2,2,2-trifluoracetata (18)	46
3.4.10. Sinteza 1-((1,3-diokso-2-fenil-oktahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-4-il)-metil)-3-fenil-tiouree (19)	46
3.4.11. Sinteza 4-(((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amino)-metil)-2-fenil-heksahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-1,3-(2H)-dionijevog hidrojodida (20×HI)	47
3.5. Reakcije cikloadicije 2. Dio	48
3.5.1. Sinteza 1,3-dimetil-2-((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabiciklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorofosfata (21a×HPF ₆) i N-(8,8a-bis(metoksikarbonil)-1-metil-3,4,8,8a-tetrahidro-1H-4a,7-epoksikinazolin-2(7H)-iliden)metanamonijev heksafluorofosfata (22a×HPF ₆).....	48
3.5.2. Sinteza N-(8,8a-bis(metoksikarbonil)-1-metil-heksahidro-1H-4a,7-epoksi-kinazolin-2(5H)-iliden)-metanamonijevog heksafluorofosfata (24a×HPF ₆)	49
3.5.3. Sinteza 1,3-diizopropil-2-((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabiciklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorofosfata (21b×HPF ₆)	50
3.5.4. Sinteza 1,3-diizopropil-2-((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabiciklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorofosfata (22b×HPF ₆)	51
3.5.5. Sinteza N ¹ ,N ³ -diizopropil-N ² -((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabiciklo[2.2.1]heptan-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorofosfata (23b×HPF ₆)	52
3.5.6. Sinteza N-(1-izopropil-8,8a-bis(metoksikarbonil)-heksahidro-1H-4a,7-epoksikinazolin-2-(5H)-ilidene)-propan-2-amonijev heksafluorofosfata (24b×HPF ₆).....	52
3.5.7. Sinteza N ¹ ,N ³ -etan-1,2-diil-N ² -((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabiciklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorofosfata (21c×HPF ₆) i 9,9a-bis(metoksikarbonil)-2,4,5,8,9,9a-heksahidro-1H-5a,8-epoksiimidazol[1,2-a]kinazolin-3-ijevog heksafluorofosfata (22c×HPF ₆).....	53
3.5.8. Sinteza N ² -((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabiciklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)-N ¹ ,N ³ -propan-1,3-diil)gvanidinijevog heksafluorofosfata (21d×HPF ₆) i 10,11-dikarbometoksi-15-oksa-3,7,9-triazatetraciklo[10.2.1.0 ^{1,10} .0 ^{3,8}]pentadec-13-en-8-ilijevog heksafluorofosfata (22d×HPF ₆)	54
3.5.9. Sinteza 10,11-dikarbometoksi-15-oksa-3,7,9-triazatetraciklo[10.2.1.0 ^{1,10} .0 ^{3,8}]pentadec-13-en-8-ilijevog heksafluorofosfata (24d×HPF ₆)	54
3.5.10. Sinteza N ¹ -[(2,3-dikarbometoksi-7-oksabiciklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil]-N ² -fenil-N ³ -propilgvanidinijev heksafluorofosfat (21e×HPF ₆) i 6,7-dikarbometoksi-5-fenil-4-propilamino-11-oksa-3,5-diazatriciklo[6.2.1.0 ^{1,6}]undec-9-en-4-ilijevog heksafluorofosfata (22e×HPF ₆).....	55

3.5.11. Sinteza N ¹ -[2,3-bis(metoksikarbonil)-7-oksabiciklo[2.2.1]heptan-1-il)metil]-N ² -fenil-N ³ -propil-gvanidinijevog heksafluorofosfata (23e×HPF ₆) i N-(8,8a-bis(metoksikarbonil)-1-fenilheksahidro-1H-4a,7-epoksikinazolin-2(5H)-iliden)propan-1-amonijevog heksafluorofosfat (24e×HPF ₆)	56
3.5.12. Sinteza 7-dikarbometoksi-4-etilamino-5-(furan-2-il)metil-11-oksa-3,5-diazatriciklo[6.2.1.01,6]undec-9-en-4-ilievogj heksafluorofosfata (22f×HPF ₆)	57
3.5.13. Sinteza N ¹ ,N ² -bis([2,3-bis(metoksikarbonil)-7-oksabiciklo[2.2.1]heptan-1-il)metil])-N ³ -etil-gvanidinijevog heksafluorofosfata (25×HPF ₆)	58
3.6. Aza-Michalelove reakcije	59
3.6.1. Sinteza (2Z)-metil 2-((Z)-3-((furan-2-il)metil)-1-izopropil-2-(izopropilimino)-5-oksoimidazolidin-4-iliden)acetata (Z-28) i (2E)-metil 2-((Z)-3-((furan-2-il)metil)-1-izopropil-2-(izopropilimino)-5-oksoimidazolidin-4-iliden)acetata (E-28)	59
3.6.2. Sinteza (2Z)-metil 2-(1-((furan-2-il)metil)-1,2,5,6-tetrahidro-2-okso-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-iliden)acetata (Z-29), metil 8-((furan-2-il)metil)-2,3,5,8-tetrahidro-5-oksoimidazo[1,2-a]pirimidin-7-karboksilata (30) i metil 8-((furan-2-il)metil)-2,3,7,8-tetrahidro-7-oksoimidazo[1,2-a]pirimidin-5-karboksilata (31)	60
3.6.3. Sinteza (2Z)-metil 2-(1-((furan-2-il)metil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-oksoimidazo[1,2-a]pirimidin-3(5H)-iliden)acetata (Z-32) i (2Z)-metil 2-(1-((furan-2-il)metil)-6,7-dihidro-3-oksoimidazo[1,2-a]pirimidin-2(1H,3H,5H)-iliden)acetata (Z-33)	61
3.7. Ispitivanje reakcija kokatalize i katalize.....	62
3.7.1. Opći postupak za (S)-prolinom kataliziranu aldolnu reakciju	63
3.7.2. Postupak za kataliziranu Knoevenagelovu reakciju spojem 24d	63
3.8. Kvantno-mehanički izračuni.....	64
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	67
4.1. Cikloadicija tioureom i gvanidinom supstituiranih dienofila na maleinski anhidrid i N-fenilmaleimid	67
4.1.1. Derivatizacija oksanorbornena	70
4.2. Reakcije gvanidinom supstituiranih dienofila na dimetil-acetilendikarboksilat	72
4.2.1. Cikloadicija heksafluorofosfatnih soli furfurilgvanidinskih dienofila na dimetil-acetilendikarboksilat.....	73
4.2.2. Odabrani termodinamički aspekti reakcije cikloadicije/unutarmolekulske ciklizacije	81
4.2.3. Tandem aza-Michaelova reakcija/unutarmolekulska ciklizacija kao posljedica utjecaja aniona	83
4.2.4. Analiza mehanizma aza-Michaelove/unutarmolekulske ciklizacije DFT kvantno-kemijskim proračunima	87
4.3. Ispitivanje kokatalitičkog i katalitičkog utjecaja odabranih spojeva na modelnim reakcijama	96
4.3.1. Kokatalitički efekt odabranih spojeva u (S)-prolinom kataliziranoj aldolnoj reakciji	97
4.3.2. Knoevenagelova reakcija katalizirana spojem 24d.....	106
§ 5. ZAKLJUČAK	111
§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ.....	113

§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	115
§ 8. DODATAK.....	XIX
8.1. NMR i IR spektri.....	XIX
8.2. Kristalne strukture	LIII
8.3. HPLC kromatogrami.....	LVI
§ 9. ŽIVOTOPIS	LXVII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

SINTEZA I SVOJSTVA GVANIDINSKIH KOKATALIZATORA PRIPRAVLJENIH CIKLOADICIJSKIM REAKCIJAMA

Luka Barešić

Institut Ruđer Bošković, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Laboratorij za fizikalno-organsku kemiju, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb, Hrvatska

U sklopu ove disertacije razvijene su metode za sintezu novih polickličkih gvanidina. Pri tome je istražen utjecaj strukture gvanidinske skupine i tipa dienofila na uspješnost reakcije cikloadicije i moguća uloga protona kao zaštitne skupine. Derivati maleinske kiseline daju smjesu *egzo* i *endo* produkata neovisno o primijenjenom sintetskom pristupu. Cikloadicija furfural-gvanidina na dimetil-acetilendikarboksilat daje ciljane produkte u dobrim prinosima uz djelomičnu konverziju u tri- ili tetracikličke derivate. Objasnjena je i pojava aza-Michaelove adicije kao nusreakcije uzrokovane nukleofilnošću aniona. Mehanizmi reakcija su istraženi i DFT kvantno kemijskim proračunima.

Novim spojevima je ispitana kokatalitička aktivnost u aldolnoj reakciji kataliziranoj (*S*)-prolinom. Opaženo je povećanje selektivnosti i iskorištenja reakcije pri čemu se ističe rezultat od 98:2 omjer dijastereoizomera, uz enantiomerni suvišak >99,5 % i prinosom od 97 % pri 0 °C. Najbolji kokatalizator je ispitan u Knoevenagelovoj reakciji gdje je primijećena slaba aktivnost, značajno manja nego kod strukturno sličnog 1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-1-ena.

(122 stranica, 35 slika, 16 shema, 8 tablica, 198 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: aza-Michael/ cikloadicija/ DFT/ gvanidin/ kataliza

Mentor: dr. sc. Zoran Glasovac, v. zn. sur.

Rad prihvaćen: 8. studenog 2023.

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Ines Primožić
 2. doc. dr. sc. Nikola Cindro
 3. dr. sc. Marina Šekutor, v. zn. sur
- Zamjena: dr. sc. Borislav Kovačević, v. zn. sur.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF GUANIDINE COCATALYSTS PREPARED BY CYCLOADDITION REACTIONS

Luka Barešić

Ruđer Bošković Institute, Division of Organic Chemistry and Biochemistry, Laboratory for physical-organic chemistry, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb, Croatia

As part of this dissertation, methods for the synthesis of new polycyclic guanidines were developed. The influence of the guanidine structure and the type of dienophile on the success of the cycloaddition reaction and the possible role of protons as a protective group were investigated. Maleic acid derivatives give a mixture of *exo* and *endo* products regardless of the synthetic methods employed. The cycloaddition of furfuryl-guanidine to dimethyl acetylenedicarboxylate produces the target products together with three- or tetracyclic derivatives in good yields. Aza-Michael addition as a side reaction caused by the nucleophilicity of anions is also explained. Reaction mechanisms were investigated by DFT quantum chemical calculations.

The cocatalytic activity of the new compounds was tested in aldol reaction catalyzed by (*S*)-proline. An increase in the selectivity and yield of the reaction was observed, with the best result of 98:2 diastereoisomer ratio, with an enantiomeric excess of >99.5% and a yield of 97% at 0 °C. The best cocatalyst was tested in the Knoevenagel reaction where a poor activity, significantly lower than for 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-1-ene, was observed.

(122 pages, 35 figures, 16 schemes, 8 tables, 198 references, original in croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: aza-Michael/ catalysis/ cycloaddition/ DFT/ guanidine

Supervisor: Dr. Zoran Glasovac, Senior Research Associate

Thesis accepted: 8th November 2023.

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožić, Professor
 2. Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor
 3. Dr. Marina Šekutor, Senior Research Associate
- Substitute: Dr. Borislav Kovačević, Senior Research Associate

§ 1. UVOD

Gvanidinska skupina je dobro poznati donor vodikovih veza prisutna u nizu biološki važnih molekula. Ovdje ćemo istaknuti samo arginin - esencijalnu aminokiselinu, često prisutnu pri stabilizaciji strukture bioloških sustava.¹ Obzirom da su gvanidinski spojevi ujedno i superbaze,² oni se primjenjuju i kao bazni organokatalizatori³ ili, u svom protoniranom obliku, kao pomoćne funkcijske skupine koje pospješuju vezanje supstrata.⁴ Primjena gvanidina kao katalizatora ili kao pomoćne skupine proizlazi iz logičkog razvoja ideje katalitičkog djelovanja malih molekula. Naime, organski kemičari su često inspirirani stereoselektivnim organskim reakcijama koje izvode biološki sustavi. U tim sustavima, enzimi odrađuju stereoselektivnu katalizu,⁵ a ključnu ulogu u tim reakcijama imaju pojedine funkcijske skupine (najčešće više njih) koje se nalaze u aktivnim mjestima enzima. Enzimi su najbolji prirodni katalizatori, ali ih je teško koristiti u organskom otapalu i često nemaju veliki opseg supstrata.⁶ Kao alternativa enzimima u stereoselektivnoj katalizi često se koriste ili organometalni katalizatori ili male kiralne organske molekule.

Kiralni organometalni katalizatori naširoko su korišteni i njihova primjenjivost u organskim reakcijama je dobro dokazana. Međutim, jedan od njihovih nedostataka, uz visoku cijenu, je njihova uporaba u farmaceutskoj proizvodnji na velikim skalama, gdje postoji niska tolerancija na sadržaj metala (tragovi katalizatora) u proizvodu.⁷ Primjena organokatalizatora rješava ovaj problem posebno onda kada se, kao katalizator, primjenjuje prirodni spoj za koji je poznat neutralan ili pozitivan utjecaj na organizam. Jedan tipičan primjer aldolne reakcije katalizirane korištenjem malog kiralnog organskog katalizatora opisali su List i sur. 2000. godine.⁸ Inspirirani enzimom aldolazom, upotrijebili su (*S*)-prolin kao oponašatelja aktivnog mjesta enzima za izvođenje aldolne reakcije. Dobiveni rezultati pokazuju nezanemarivu enantioselektivnost (*S*)-prolina. Njihovo objašnjenje mehanizma reakcije i njihov rad otvorio je put enantioselektivnoj katalizi malim organskim molekulama.⁴ (*S*)-prolin je jedna od esencijalnih prirodnih aminokiselina i ne predstavlja prepreku za primjenu u pripravi farmaceutski zanimljivih spojeva. Uspješnost (*S*)-prolinom kataliziranih reakcija jako varira, a dodatni problem predstavlja i njegova mala topivost u organskim otapalima niske polarности. Poboljšanje enantioselektivnosti u navedenim aldolnim reakcijama postignuto je jednim od dva pristupa: derivatizacija (*S*)-prolina kako bi se učinio topivijim u organskim otapalima⁹ ili

dodavanje aditiva u katalitičkim količinama.^{9,10} Tipična funkcijska skupina koja se primjenjuje u oba navedena pristupa jest gvanidinska¹⁰, a pored nje je važno spomenuti i tioureidnu i amidnu skupinu. Ovim skupinama je zajedničko da dodaju novu funkcionalnost (*S*)-prolinu, a to je dodatno mjesto za vezanje supstrata putem vodikovih veza.

Sa stanovišta organske sinteze, dodavanje aditiva predstavlja daleko jednostavniji put u odnosu na kemijsku funkcionalizaciju. Martínez-Castañeda i sur. su pokazali da dodavanje gvanidinijevih soli u reakcijsku smjesu povećava diastereo- i enantioselektivnost aldolne reakcije katalizirane (*S*)-prolinom u usporedbi s reakcijom kataliziranom samo (*S*)-prolinom. Pretpostavljeni uzrok povećane selektivnosti je stvaranje supramolekulskog kompleksa putem ostvarivanja vodikovih veza.¹⁰ Na ovaj način se pojednostavljuje konstrukcija većih, prostorno ometanih struktura koje poboljšavaju stereoselektivnost reakcije bez potrebe za kemijskom modifikacijom. U ovom primjeru, gvanidinijev kation služi kao pomoćna skupina koja povećava voluminoznost katalizatora, a zbog dinamičkog karaktera nastalog supramolekulskog sustava, moguće je i dodatno vezanje supstrata.

Razvoj gvanidinskih organokatalizatora najčešće uključuje ugrađivanje gvanidinske podjedinice u cikličke sustave čime se postiže usmjerenost NH veza prikladna za stvaranje jačih višestrukih vodikovih veza sa supstratom.¹¹ U tom kontekstu, cikloadicija je izrazito poželjna reakcija zbog jasne definiranosti geometrije produkata čime se postiže kontrola usmjerenosti supstituenata u prostoru. Osim toga, cikloadicija je reakcija visoke učinkovitosti, visoke ekonomije utroška atoma i visoke regio- i diastereoselektivnosti, te mogućnosti izvođenja reakcije bez otapala.¹² Ova svojstva su vrlo važna i sa stajališta ekološke prikladnosti reakcije. Primjena furanskih derivata, kao polaznih sirovina dobavljivih iz bioloških izvora^{13,14}, dodatno povećava usklađenost sa zahtjevima moderne zelene kemije. Stoga je razvoj novih biološki i tehnološki zanimljivih gvanidinskih derivata, reakcijskim slijedom koji uključuje cikloadiciju, izrazito poželjan.

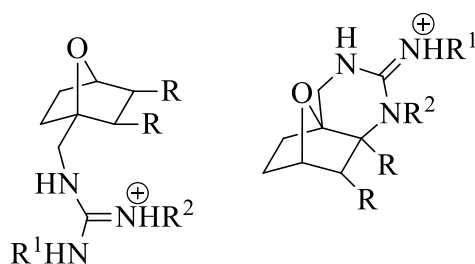
U ovom radu prikazana je razrada pripreme novih derivata gvanidina kao potencijalnih organokatalizatora ili pomoćnih skupina. Ključno svojstvo novih spojeva je struktura temeljena na oksanorbornanskoj podjedinici pripremljenoj jednostavnim reakcijskim slijedom koji uključuje cikloadiciju kao ključni korak. Odabrane reakcije su provedene primjenom niza modernih tehnika tipičnih za prelazak s konvencionalne organske sinteze na ekološki prihvatljivu. Nadalje, istražene su i važnije nusreakcije koje su primijećene tijekom pripreme novih spojeva. To se prvenstveno odnosi na aza-Michaelovu adiciju kao tipičnu reakciju jakih

dušikovih nukleofila. Na kraju, istraženo je i kako strukturne modifikacije gvanidinijevih soli (kokatalizatori) kao i uvjeti reakcije, utječu na ishod aldolne reakcije katalizirane (*S*)-prolinom.

1.1. Cilj i svrha rada

Cikloadicija furanskih derivata supstituiranih gvanidinom nije do sada istraživana. Jedan od glavnih razloga je visoka bazičnost i nukleofilnost gvanidina^{2,15} koja može dovesti do niza neželjenih nusreakcija. Stoga je priprava derivata oksanorbornana supstituiranih gvanidinom uglavnom limitirana na dobivanje Boc- zaštićenih derivata, naknadnom modifikacijom cikloadukata ili polazeći iz Boc-zaštićenih derivata maleimida.^{16,17}

Cilj ovog rada je priprava novih gvanidinskih derivata oksanorbornana primjenom jednostavnog sintetskog pristupa pri čemu je cikloadicija jedan od ključnih koraka. Svrha priprave ovih spojeva je njihova primjena kao baznih katalizatora ili kokatalizatora u odabranim kemijskim reakcijama. Ideja primjene oksanorbornanskih derivata gvanidina kao katalizatora temelji se na radnoj hipotezi da će povećanje voluminoznosti gvanidina povećati enantio- i diastereoselektivnost reakcije. Dodatno, utjecaj na selektivnost novopripremljenih spojeva se očekuje kao posljedica promjene supstituenata i ugradnje gvanidinske podjedinice u policikličku strukturu te uslijed promjene kiselo-baznih svojstava. Iako nije sveobuhvatan, odabir supstituenata pokriva utjecaj aromata, voluminoznosti (sterički efekt) i napetosti prstena (ciklički derivati). Opći prikazi struktura ciljanih produkata su prikazani na slici 1.



R = maleimidna, *N*-benzil-amidna ili metil-esterska skupina

$R^1 = R^2 = -\text{CH}_3, -\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_3-,$

$R^1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, R^2 = \text{Ph}$

$R^1 = -\text{CH}_2\text{CH}_3, R^2 = \text{furfuril}$

Slika 1. Opći prikaz strukture ciljanih molekula.

Postizanje gore navedenog cilja rada zahtijeva rješavanje više sintetskih problema od kojih su najvažniji: visoka reaktivnost neutralnog gvanidina prema aktiviranim dienofilima¹⁸ i *egzo/endo* pretvorba uslijed visoke reverzibilnosti cikloadicije furanskih derivata.¹⁹ Stoga su, ovim istraživanjem, obuhvaćeni: cikloadicija furanskih prekursora s derivatima maleinske i acetilen dikarboksilne kiseline, praćenje utjecaja bočnog ogranka diena, računsko istraživanje reakcijskih mehanizama, strukture spojeva i kiselo-baznih svojstava prekursora i produkata.

Radne aktivnosti tijekom ovoga istraživanja su planirane na sljedeći način:

1. Priprava furfuralgvanidinijskih soli - prekursora u reakcijama cikloadicije
2. Cikloadicija pripremljenih furfuralgvanidinijskih soli s maleinskim anhidridom i *N*-fenilmaleimidom
3. Cikloadicija furfuralgvanidinijskih soli s dimetilacetilendikarboksilatom
4. Ispitivanje svojstava novopripremljenih 7-oksano-*b*-bornenom supstituiranih derivata gvanidina

Aktivnost 1 je provedena većinom prema literaturnim postupcima uz uvođenje potrebnih modifikacija radi povećanja prinosa reakcije ili u svrhu lakšeg pročišćavanja produkta.

Aktivnost 2 obuhvaća istraživanje primjenjivosti novih eksperimentalnih tehnika za provođenje reakcije cikloadicije kroz praćenje stupnja konverzije reaktanata u produkte i omjera izomera nastalog produkta. U okviru ove aktivnosti provedeno je i ispitivanje primjene protona kao zaštitne skupine u Diels-Alderovoj reakciji. Odabrani produkti su nizom reakcija prevedeni u bifunkcionalne tiouree i gvanidine koji su potom korišteni kao kokatalizatori.

Aktivnost 3 obuhvaća razradu pripreme ciljnih molekula, identifikaciju primijećenih nusreakcija, interpretaciju mehanizma nastajanja novih tri- i tetracikličkih derivata gvanidina te objašnjenje uzroka pojave aza-Michaelove reakcije u slučaju kada su primijenjene hidrohlogenijske soli polaznih furfuralgvanidina.

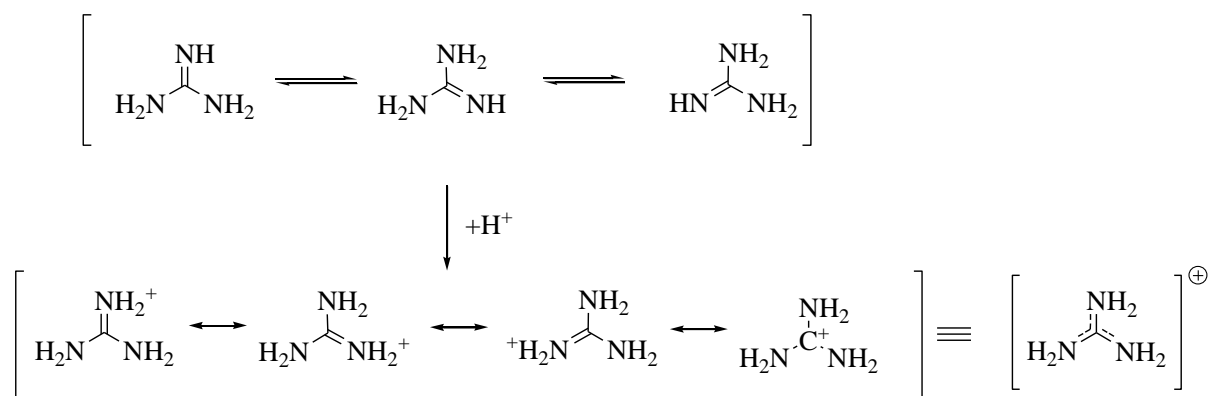
Aktivnost 4 obuhvaća ispitivanje katalitičke i kokatalitičke aktivnosti ciljnih molekula. Odabranim derivatima je izmjerena pK_a vrijednost.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Struktura i priprava gvanidina

Prirodni organski spojevi koji sadrže gvanidinsku skupinu su sveprisutni u prirodi, a najpoznatiji od njih su aminokiselina arginin, nukleotid guanin, kreatin, agmatin. Isto tako gvanidin je građevni element u tetrodotoksinu, izuzetno potentnom otrovu kojeg luče ribe iz reda *Tetraodontiformes*.²⁰ Zanimljiva crtica iz povijesti o gvanidinu je korištenje spojeva gvanidina u narodnoj medicini u srednjovjekovnoj Europi za liječenje simptoma bolesti koja je danas opisana kao dijabetes tipa II. Korišten je ekstrakt biljke *Galega Officinalis* koji u sebi sadrži izoamilen-gvanidin²¹ i koji se 1920.-ih koristio kao antidijabetički lijek. Zbog svoje hepatotoksičnosti sintetizirani su novi derivati gvanidina, točnije *N,N*-dimetilbigvanid (Metformin) koji se pokazao manje toksičan i učinkovitiji u borbi s navedenom bolešću.

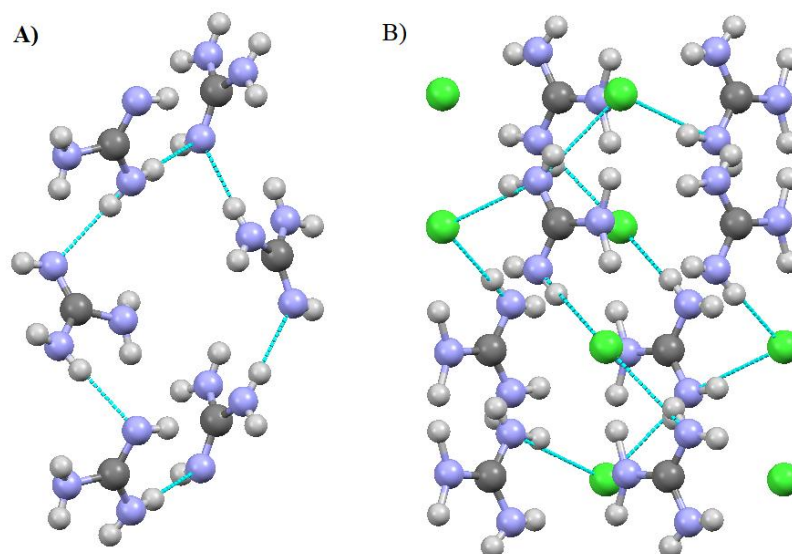
Službena povijest kemije gvanidina započinje 1861. godine kad ga A. Strecker uspješno izolira u reakciji oksidativne degradacije gvanina.²² Neutralni gvanidin je molekula Y-oblika sa 6π -elektrona. Posjeduje jedan dušikov atom imino tipa i dva dušikova atoma amino tipa i možemo ga opisati kao ravnotežu tri tautomerne forme.²³ Usprkos prisustvu tri atoma dušika, gvanidin se ponaša kao monovalentna baza, a do protoniranja dolazi na imino dušikovom atomu.²⁴ Protonacijom imino atoma dušika dolazi do „razmazivanja“ pozitivnog naboja preko cijele gvanidinske skupine zbog delokalizacije elektronskih parova na preostalim dušikovim atomima, a struktura gvanidinijevog kationa se može prikazati s četiri rezonantne forme (slika 2).



Slika 2. Rezonantna stabilizacija gvanidinijevog kationa uslijed protonacije.

Analizom promjene elektronske gustoće uslijed protonacije, Gobbi i Frenking su pokazali da je porast pozitivnog naboja prisutan u cijeloj gvanidinskoj strukturi, a najizraženija promjena je na središnjem ugljikovom atomu.²⁵ Nadalje, modelirana struktura ukazuje na znatnu planarizaciju amino skupina gvanidina uslijed protoniranja.

Kristalna struktura neutralnog gvanidina je riješena 2009. godine kada su ga Yamada i suradnici uspješno iskristalizirali pri sniženoj temperaturi.²⁶ Neutralni nesupstituirani gvanidin kristalizira u *Pbca* prostornoj grupi s dvije molekule u asimetričnoj jedinici. Molekule gvanidina su međusobno povezane međumolekulskim vodikovim vezama (slika 3 A) gdje imino dušikov atom pretežno ostvaruje dvije vodikove veze s NH₂ skupinama susjednih jedinki u kristalnoj strukturi.²⁶ Amino skupine gvanidina su vidljivo piramidalizirane u "anti" smjeru u iznosu 136-154° što je u skladu s prethodnim računskim rezultatima.²⁵ Nasuprot tome, tri ekvivalentne NH₂ skupine u gvanidinijevom kloridu²⁷ (slika 3 B) su praktički planarne, C-N veze jednake duljine, a vodikove veze su prisutne samo prema kloridnom anionu. Strukturne karakteristike gvanidinijevog kationa dobivenog iz spomenute kristalne strukture su u skladu s gore spomenutim proračunima geometrije gvanidinijevog kationa.²⁵

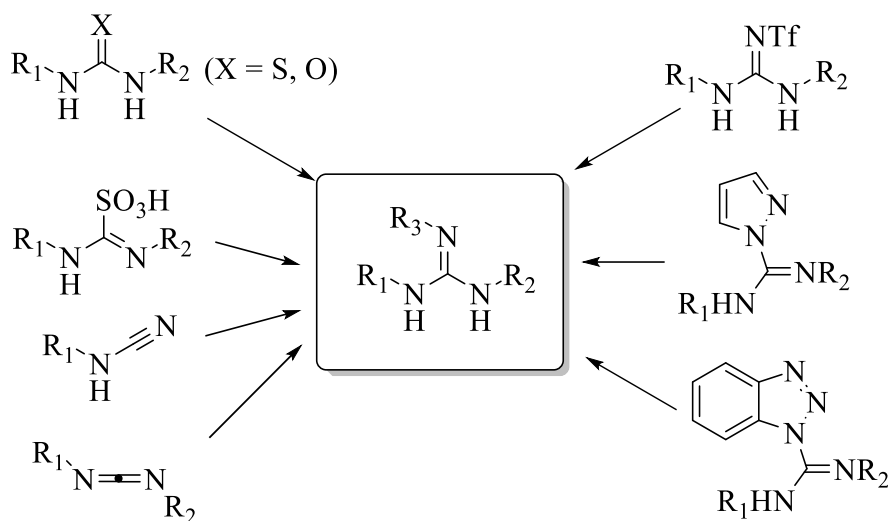


Slika 3. Rendgenska kristalna struktura A) neutralnog gvanidina, B) gvanidinijevog klorida.

Postoje više postupaka laboratorijske sinteze gvanidina polazeći od različitih prekursora,²⁸⁻³⁰ a u posljednje vrijeme se sve više razvija zeleni pristup sintezi korištenjem postupka mljevenja.³¹ Jedan od najčešćih pristupa sintezi derivata gvanidina polazi iz odgovarajućih tiourea uz korištenje aktivacijskih reagensa. Nekoliko je različitih pristupa za aktivaciju

tiouree: primjenom metalnih soli poput živina(II) klorida³², bakrova(II) sulfata³³, prevođenje u amidinosulfonske kiseline³⁴ ili izo-tiouronijeve soli^{28,35}, da spomenem samo neke.

Opća shema klasičnih puteva pripreme derivata gvanidina iz različitih prekursora prikazana je na slici 4.



Slika 4. Opći prikaz najčešćih tipova polaznih spojeva u pripravi različitih derivata gvanidina.

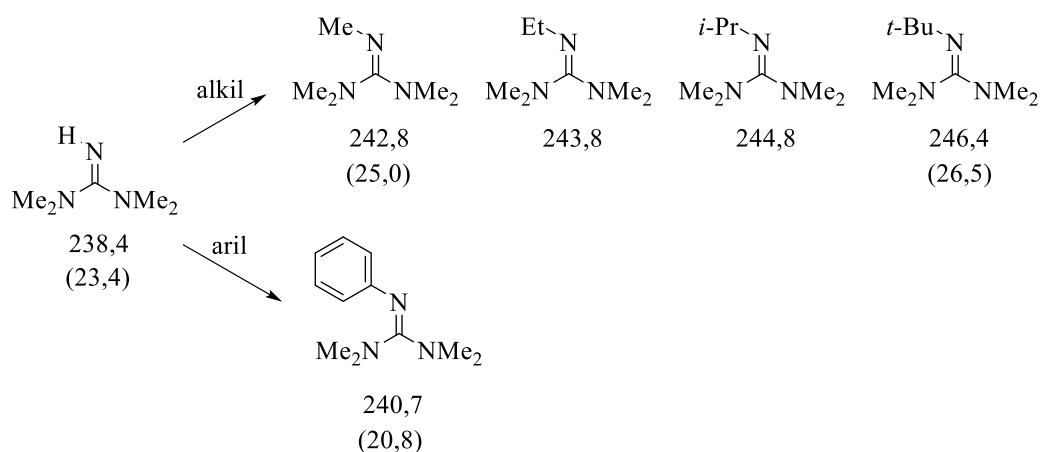
2.2. Gvanidini, kiselo-bazna svojstva i njihova uloga u katalizi

Kao što je navedeno u poglavlju 2.1., derivati gvanidina su jake organske baze, dobri nukleofili¹⁵ i imaju izraženu sklonost stvaranju vodikovih veza^{36,37} posebice u svome protoniranom obliku. U ovom poglavlju će biti detaljnije opisana ta njihova svojstva kao i odabrani primjeri primjene relevantni za naše istraživanje.

Jakost pojedinih baza (B) je definirana njihovim vrijednostima bazičnosti u plinskoj fazi (engl. *gas-phase basicity*, (GB(B))) i vrijednostima pK_a njihove konjugirane kiseline u nekom otapalu ($^{sol}pK_a(BH^+)$).³⁸ Svojstva otapala jako utječu na raspon vrijednosti pK_a koje mogu biti izmjerene što se posebice odnosi na vodu kao otapalo (raspon $^{H_2O}pK_a$ vrijednosti je 0-14). Izmjereni $^{H_2O}pK_a$ nesupstituiranog gvanidina iznosi 13.6^{39,40} te vrijednošću ulazi u područje gdje se može očekivati izražena bazna pogreška mjerenja. U skladu s time su i $^{H_2O}pK_a$ nekih supstituiranih gvanidina određene kombinacijom eksperimentalnih tehnika, računa i prikladnih korelacija.⁴¹ Primjerice, $^{H_2O}pK_a$ dobro poznatog, komercijalno dostupnog, 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]okt-1-ena (TBD) je procijenjen na 15.0 ± 1.0 što izlazi izvan područja mjerenja uobičajenim pristupima. Stoga se mjerenje bazičnosti gvanidinskih derivata, ali i drugih jakih organskih baza, uobičajeno provodi u acetonitrilu, dimetil-sulfoksidu (DMSO),

tetrahidrofuranu (THF), a po potrebi i u drugim organskim otapalima niske protičnosti. U odnosu na ostala otapala (izuzev DMSO-a), acetonitril ima prednost jer se u njemu može zanemariti stvaranje asocijata i ionskih parova tijekom titracije. U odnosu na DMSO, acetonitril ima manju sklonost stvaranju vodikovih veza i veću transparentnost u UV području što olakšava mjerenja pK_a UV/Vis spektroskopijom.⁴² Zbog svega navedenog, acetonitril je uobičajeno otapalo za određivanje pK_a organskim bazama do vrijednosti cca. 35. Naime, izmjerena konstanta autoprotolize acetonitrila, izražena kao njen negativni logaritam (${}^{\text{ACN}}pK_{\text{AP}}$), iznosi 39⁴³ i, slično kao vrijednost 14 za vodu, predstavlja limit mjerenja. Ovdje treba napomenuti da se u literaturi mogu naći i ${}^{\text{ACN}}pK_{\text{AP}}$ vrijednosti od 29⁴⁴ i 33⁴⁵, no obzirom na samousklađenost mjerenih podataka u acetonitrilu iznad vrijednosti ${}^{\text{ACN}}pK_a(\text{BH}^+) = 33^{41}$, ove vrijednosti se smatraju preniskima.

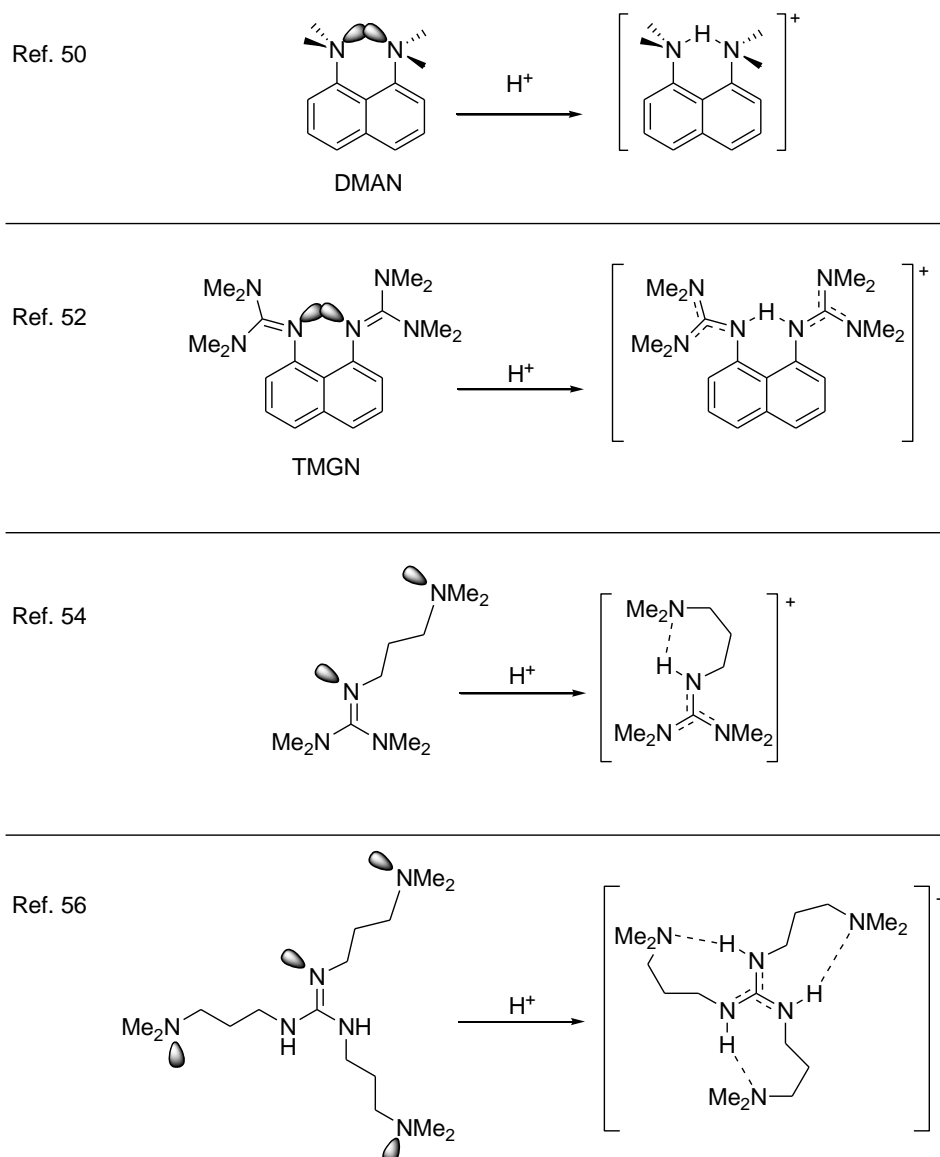
Uobičajeno, bazičnost alkilnih i arilnih derivata gvanidina u plinskoj fazi iznosi iznad 1000 kJ mol^{-1} , a u acetonitrilu, njihov ${}^{\text{ACN}}pK_a$ pokriva područje 20 – 27. Time derivati gvanidina pripadaju klasi superbaza u plinskoj fazi,⁴⁶ dok se u acetonitrilnoj otopini, taj termin može primijeniti samo za najbazičnije derivate.² Uobičajeno, supstitucija gvanidina alkilnim skupinama pridonosi povećanju bazičnosti i u plinskoj fazi⁴⁶ i u otopini dok arilni supstituenti imaju suprotan učinak ovisno o fazi, blago povećavajući GB, odnosno smanjujući ${}^{\text{ACN}}pK_a$ u odnosu na referentni gvanidin (slika 5).^{41,48,49}



Slika 5. Utjecaj supstituenata na bazičnost N^1,N^1,N^3,N^3 -tetrametilgvanidina (TMG) u plinskoj fazi i u acetonitrilu. Eksperimentalne ${}^{\text{ACN}}pK_a(\text{TMGH}^+)$ vrijednosti su dane u zagradama.

Za razliku od arilnih, alkilni supstituenti utječu na bazičnost gvanidina i amidina prvenstveno putem polarizacijskog utjecaja, a utvrđena je slična osjetljivost na njegovu promjenu neovisno o položaju supstituenta na imino- ili amino položaju.⁴⁷ Ovi rezultati su u skladu s prije spomenutom izraženom delokalizacijom elektrona u cijeloj gvanidinskoj podjedinici. Pored

elektronskog utjecaja supstituenta, na bazičnost gvanidina jako utječe i stabilizacija protonirane forme stvaranjem unutarmolekulske vodikove veze (engl. *intramolecular hydrogen bond*, IMHB), odnosno internom solvatacijom. Ovaj efekt je uobičajeno prisutan u organskim bazama tipa Protonske spužve[®] 50 gdje je neutralna baza destabilizirana krutom geometrijom koja uvjetuje bliski kontakt dvaju dušikovih osamljenih parova (slika 6).

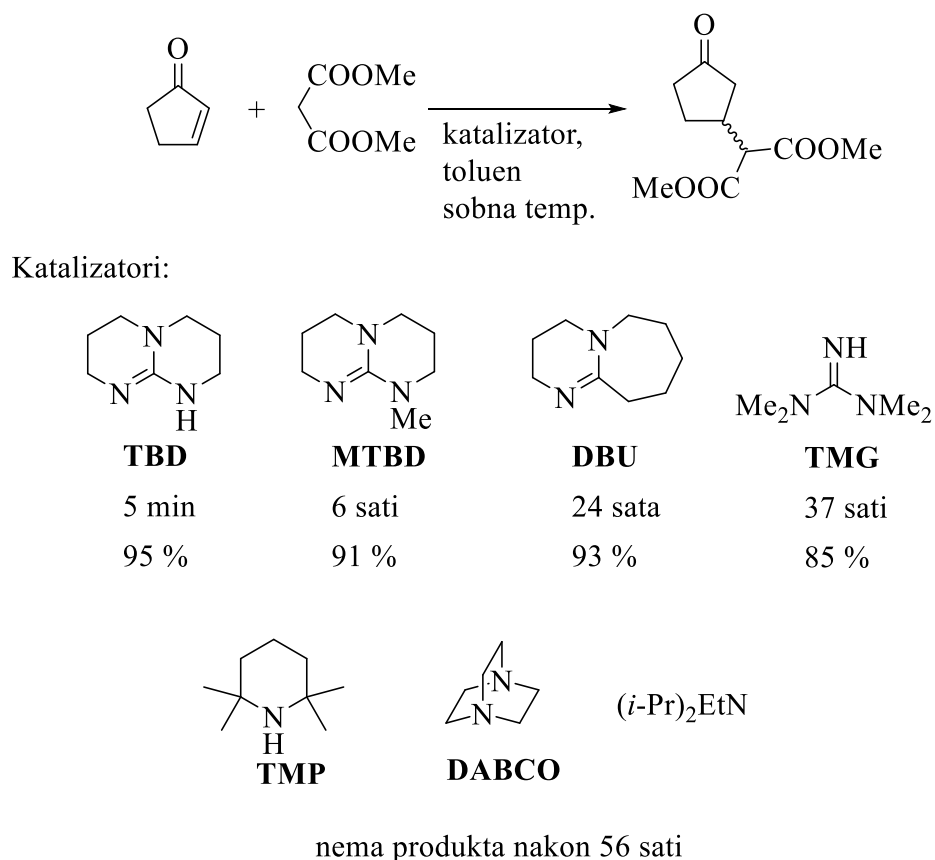


Slika 6. Primjeri strukture s nefleksibilnim (DMAN odnosno Protonska spužva[®] i TMGN^{51,52}) i s višestrukim fleksibilnim unutarmolekulskim vodikovim vezama.

Protoniranjem dolazi do stabilizacije sustava uslijed uklanjanja navedenog odbojnog međudjelovanja i dodatnog stabilizacijskog utjecaja unutarmolekulske vodikove veze. Nasuprot tome, stvaranje fleksibilne unutarmolekulske vodikove veze (FIHB) je dinamičan proces,⁵³ očekivan u plinskoj fazi, ali ne tako očit u polarnim otapalima. Pozitivan učinak

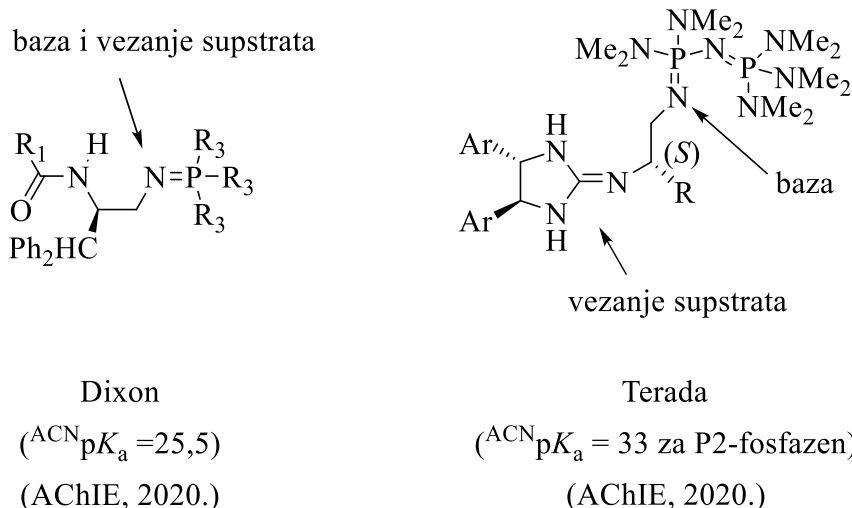
fleksibilne unutarmolekulske vodikove veze na bazičnost amidina i gvanidina u plinskoj fazi su prvi primijetili Raczynska, Gal i suradnici,⁵⁴ a Maksić i suradnici su primijenili ovaj koncept na dizajn gvanidinskih superbaza s višestrukim vodikovim vezama.^{55,56} Sustavni porast ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}$ vrijednosti unutar serije 3-(dimetilamino)-propilni supstituiranih gvanidinskih derivata prati broj mogućih FIHB od 24,5 (0 FIHB) do 27,2 (3 FIHB). Ovaj rezultat indirektno potvrđuje pretpostavku o postojanju FIHB u acetonitrilnoj otopini i o njenom aktivnom doprinosu bazičnosti ovih spojeva.⁵⁷ Nasuprot tome, u seriji 3-metoksipropilnih derivata gvanidina nije primijećen porast ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}$ vrijednosti te su autori zaključili kako kod ove serije spojeva ne dolazi do stvaranja FIHB u acetonitrilu. Za razliku od svojstava u otopini, u plinskoj fazi je primijećen porast bazičnosti u obje serije spojeva, što je bilo i očekivano.⁵⁸ Osim što su dobri donori pri stvaranju vodikovih veza, gvanidini su i vrlo snažni akceptori vodikovih veza. Primjerice, mjerenjem konstante ravnoteže stvaranja vodikove veze s 4-fluorfenolom, TMG-u je određena vrijednost ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{HB}}$ od 3.21.⁵⁹ Ovaj rezultat je viši u odnosu na amine, imidazole, piridine, amidne skupine itd. Barić i sur. utvrdili su da uvođenje TMG fragmenta u strukturu trisupstituiranog gvanidina može podići vrijednost ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}$ do približno 30.⁶⁰ Kao što je i očekivano, gvanidini supstituirani voluminoznijim skupinama stvaraju manje stabilne vodikovom vezom vezane asocijate pa, primjerice, ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{HB}}$ izmjerena za N^1,N^1,N^2,N^3,N^3 -pentaizopropil-gvanidin iznosi samo 1.0 i u rangu je s dietil-eterom.⁵⁹

Zbog svojih svojstava gvanidini se već duže vrijeme koriste kao organske baze i bazni katalizatori organskih reakcija. Primjerice, Ishikawa i suradnici su primjenom kiralnog cikličkog gvanidina postigli visoke prinose i vrlo dobre enantioselektivnosti u Michaelovoj reakciji *tert*-butil-difenil-iminoacetata i etil-akrilata.⁶¹ Tan i suradnici su na primjeru Michaelove adicije dimetil-maleata na ciklopentenon pokazali značajno veću katalitičku aktivnost gvanidinskih derivata u odnosu na amine (slika 7).⁶²

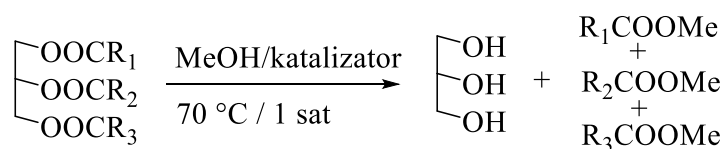


Slika 7. Katalitička aktivnost odabranih baza u reakciji Michaelove adicije.

U literaturi postoji izrazito veliki broj drugih primjera organokatalize derivatima gvanidina i oni su pokriveni većim brojem preglednih radova i knjiga.^{63,64} Njihova primjena kao neutralne organske baze je donekle smanjena razvojem fosfazena - nenukleofilnih spojeva, u pravilu jačih baza u odnosu na gvanidine.⁶⁵ Važnost bazičnosti katalizatora je vidljiv na primjeru iminofosforana kojeg su razvili Dixon i suradnici s ciljem izvođenja enantioselektivne aldolne reakcije na fluorirane ketone (slika 8).⁶⁶ Kao važna svojstva katalizatora, autori su istakli vrijednost ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}} > 25.5$ i postojanje dodatnog prihvatnog mjesta - amidne skupine u blizini kiralnog centra. Zanimljiv primjer katalizatora koji kombinira visoku bazičnost fosfazena i sposobnost sudjelovanja gvanidina u stvaranju vodikovih veza dali su Terada i suradnici (slika 8).⁴ U njihovom primjeru, bazičnija P2 fosfazenska podjedinica sudjeluje u aktivaciji pronukleofila deprotoniranjem, a gvanidinska podjedinica aktivira supstrat stvaranjem supramolekulskog kompleksa. Ključni element visoke enantioselektivnosti reakcije jest nastajanje unutarmolekulske vodikove veze između fosfazenske i gvanidinske podjedinice katalizatora kao i ciklička struktura gvanidinske podjedinice. U istoj reakciji, organske baze nižeg ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}$ (npr. 1,5,7-triaza-biciklo[4.4.0]dec-1-en, TBD) nisu bile uspješne.



Slika 8. Nedavni primjeri uspješnih kiralnih katalizatora.



Katalizatori:

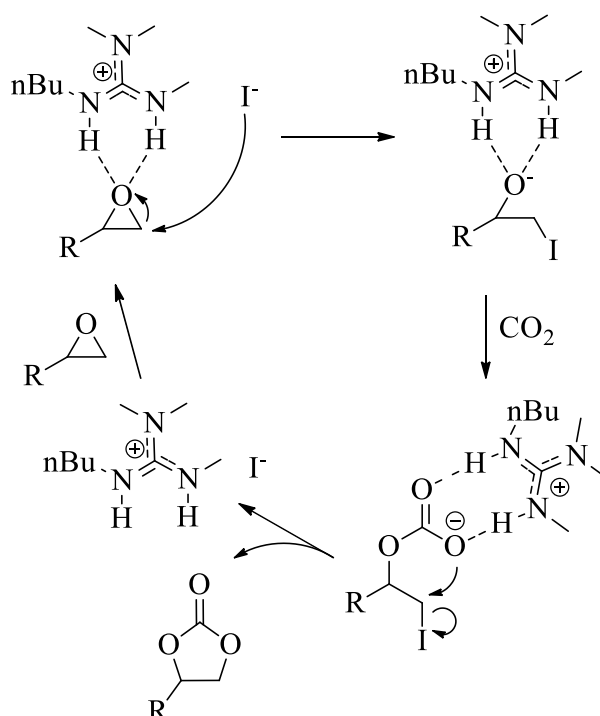
	TBD	BEMP	P ₁ dma*tBu	MTBD
^{ACN} p <i>K</i> _a (BH ⁺)	25,9	27,6	27,5	25,4
Prinos / %	91	66	63	47
	DBU	TMG	DBN	
^{ACN} p <i>K</i> _a (BH ⁺)	24,3	23,3	23,8	
Prinos / %	32	18	4,5	

Slika 9. Katalitička aktivnost odabranih gvanidina, fosfazena i amidina u reakciji transesterifikacije biljnog ulja.

S druge strane, ispitivanjem reakcije transesterifikacije biljnih ulja metanolom u prisustvu anorganskih i organskih baza utvrđena je niža katalitička aktivnost derivata fosfazena u odnosu na gvanidin usprkos njihovoj višoj bazičnosti (slika 9).⁶⁷ Također, primijećena je

velika razlika u katalitičkoj aktivnosti između TBD i MTBD gvanidinskih baza usprkos relativno maloj razlici u $^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}$ vrijednostima.

Izrazito visoka katalitička aktivnost TBD-a primijećena je i u drugim organskim reakcijama koje uključuju reakciju na karboksilnoj skupini.⁶⁸ Autori su mehanizam reakcije pripisali bifunkcionalnom karakteru TBD-a kao katalizatora koji djeluje i kao baza (opća bazna kataliza) i kao nukleofil djelujući istovremeno kao donor NH skupine u vodikovu vezu sa supstratom. Pri tome vodikova veza stabilizira tetraedarski međuprodukt koji nastaje tijekom reakcije. Bitnu ulogu igra i ciklička struktura TBD-a koja uvjetuje blizinu baznog položaja i NH veze, odnosno dovodi reaktant i supstrat u bliski kontakt. Navedena interpretacija dobro objašnjava rezultate transesterifikacije prikazane na slici 9.



Shema 1. Pretpostavljeni mehanizam priprave cikličkih karbonata reakcijom derivata oksirana i CO_2 katalizirane gvanidinijevom jodidom.

Zanimljiv je i primjer priprave cikličkih karbonata reakcijom derivata oksirana i CO_2 gdje su kao katalizator korištene gvanidinijeve soli.⁶⁹ Rezultati dobiveni iz ovih reakcija upućuju da i nukleofilnost aniona i broj gvanidinskih NH veza utječu na prinos reakcije koji se kreće do 77 %. Pri tome je utjecaj aniona daleko manje značajan, a prinosi reakcije bez gvanidinske komponente su redovito ispod 40 %. Slično tome reakcija provedena uz gvanidinijev klorid i metalne halogenide kao kokatalizatore potvrdila je nužnost prisustva gvanidinijevog

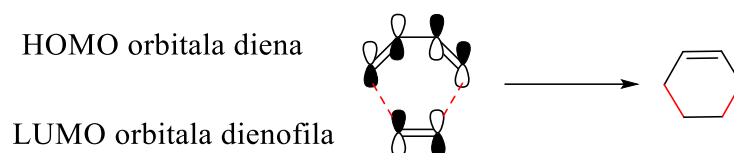
kationa.⁷⁰ U obje reakcije, jodidni anion je dao najbolje rezultate, a prelazak s halogenida na druge anione daje samo tragove produkta. Kao jedan od ključnih koraka mehanizma predloženo je stvaranje kompleksa gvanidinijev kation - ciklički eter, nakon čega dolazi do otvaranja oksiranskog prstena nukleofilnim napadom jodida (*shema 1*).⁷¹

Danas je općeprihvaćena teza da se katalitička aktivnost gvanidina temelji na inicijalnom prijenosu protona sa supstrata na gvanidin te stvaranju supramolekulskog kompleksa putem jedne ili više vodikovih veza.^{72,73} Jedan od dokaza nastajanja supramolekulskog kompleksa jest izolacija i potvrda strukture kompleksa s α -nitrotoluenom.⁷⁴ Struktura kompleksa potvrđuje prijenos protona s aktivirane metilenske skupine na gvanidin (TBD) kao i simetričnu strukturu gvanidinske podjedinice. Nastajanje ovakvih kompleksa sa supstratom posredstvom vodikove veze dodatno je potpomognuto elektrostatskim interakcijama uslijed nastajanja jedinki s nabojem (engl. *charge assisted hydrogen bonds*, CAHB) za koje je poznato da su jače u odnosu na vodikove veze dviju neutralnih jedinki.⁷⁵

2.3. Diels-Alderova reakcija i uloga gvanidina

Diels-Alderova reakcija je cikloadicijska reakcija [$\pi 4_s + \pi 2_s$] tipa gdje, najčešće u jednom reakcijskom koraku, nastaju dvije nove ugljik-ugljik veze. Reakciju su prvi opisali Otto Diels i Kurt Alder 1928. godine,⁷⁶ za što su dobili Nobelovu nagradu za kemiju 1950. godine. Kao i ostale adicijske reakcije, visoke je ekonomije utroška atoma i stoga prikladna za ekološki prihvatljive pristupe pripreme novih spojeva. U literaturi je opisan velik broj reakcija sumiran u više knjiga i preglednih radova koji se bave pojedinim smjerovima primjene Diels-Alderove reakcije i cikloadicije općenito,⁷⁷⁻⁸⁰ stoga će u ovom poglavlju biti prikazana samo opća svojstva reakcije i primjeri relevantni za naše istraživanje.

Podrobnijim istraživanjem samog mehanizma reakcije cikloadicije su se bavili R. B. Woodward i R. Hoffman. Povijest i sam razvoj interpretacije mehanizma su, na temelju osobnih rezultata i iskustva rada s Woodwardom, saželi Houk, Seeman i suradnici,⁸¹ a opće značajke Diels-Alderove reakcije su opisali Fringuelli i Taticchi.⁷⁹ Woodward i Hoffman su razmatranjem molekulskih orbitala i njihove simetrije definirali pravila koja objašnjavaju regio i stereoselektivnost reakcija ovog tipa. Općenito govoreći, Diels-Alderova reakcija je periciklička reakcija između diena i dienofila. Pravilo koje ovaj tip reakcije mora zadovoljiti je da u reakciji sudjeluju [$4n+2$] π elektrona pri čemu nestaju dvije π -veze uz nastajanje dvije σ -veze (slika 10).^{82,83}

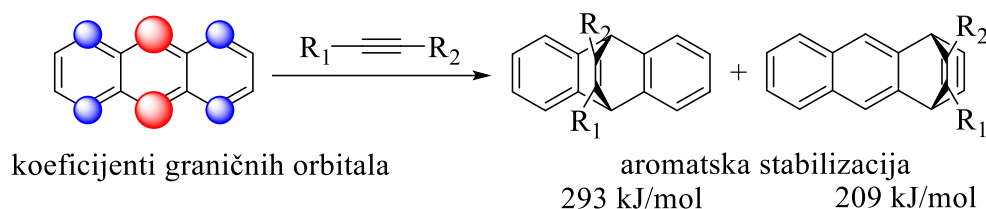


Slika 10. Interakcije HOMO diena i LUMO dienofila (dvije novonastale σ -veze su označene crvenom bojom).

Do reakcije dolazi uslijed preklapanja najviše zauzete molekulske orbitale (engl. *Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) diena i najniže nezauzete molekulske orbitale (engl. *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO) dienofila, odnosno dien igra ulogu donora elektronske gustoće, dok dienofil igra ulogu akceptora. Reakcija se odvija suprafacijalnim približavanjem orbitala diena i dienofila. Ovdje simetrija orbitala ima bitnu ulogu jer u slučaju neodgovarajuće simetrije ne dolazi do reakcije neovisno jesu li energetske kriteriji ispunjeni. Tipično, HOMO diena je niže energije u odnosu na LUMO dienofila i ovaj odnos energija graničnih orbitala se smatra normalnim elektronskim zahtjevima. Iz navedenog je jasno da približavanje energija HOMO diena i LUMO dienofila pogoduje uspješnosti reakcije, a to se može postići uvođenjem odgovarajućih supstituenata. Reaktivnost diena je moguće povećati uvođenjem elektron-donorskih skupina, dok elektron-akceptorske skupine povećavaju reaktivnost dienofila. Pored toga, deformacija geometrije dvostruke veze također može povećati reaktivnost sustava pa je primjerice ciklopropen reaktivniji od ciklobutena, a oba su reaktivnija od cikloheksena.⁸⁴ Osim opisanog tipa reakcije, poznata je Diels-Alderova reakcija uz obrnute (inverzne) elektronske zahtjeve gdje je reakcija uzrokovana povoljnim preklapanjem LUMO diena i HOMO dienofila. Ovaj tip reakcija je tipičan za dienofile gdje je HOMO visoke energije poput enol-etera i fluoriranih alkena. U ovom tipu reakcije, elektron-izvlačeće funkcijske skupine smještene na dienu pogoduju reakciji snižavajući energiju LUMO.

Diels-Alderova reakcija je reverzibilna⁷⁹ i u ravnoteži je s obrnutim procesom – retro-Diels-Alderovom adicijom (rDA).⁸⁵ Prinos reakcije je najčešće kontroliran ravnotežom, odnosno stabilnošću reaktanata i produkata. U cikličkim sustavima, aromatičnost je jedan od najznačajnijih doprinosa stabilizaciji poliena. Primjerice, benzen i naftalen reagiraju samo u reakciji s izrazito reaktivnim dienofilima poput benzina (1,2-dehidrogenbenzena). Njihov viši homolog, antracen podliježe Diels-Alderovoj reakciji s dimetil-fumaratom ili dimetil-acetilendikarboksilatim.^{86,87} Ovisno o supstituentu, antracen reagira ili na središnjem prstenu (nesupstituirani derivat) ili na rubnom prstenu (1,5-dimetoksi ili 1,5-diamino derivati). Autori

istraživanja veću reaktivnost središnjeg prstena u antracenu pripisuju ukupno većoj aromatskoj stabilizaciji dvaju benzenskih podjedinica prilikom cikloadicije na središnji prsten u odnosu na jednu naftalensku u cikloadiciji na krajnji prsten (shema 2).⁸⁷ Zanimljivo je primijetiti da izračuni aromatičnosti procjenjuju veću aromatičnost središnjeg prstena u antracenu u odnosu na krajnje prstenove.^{88,89}



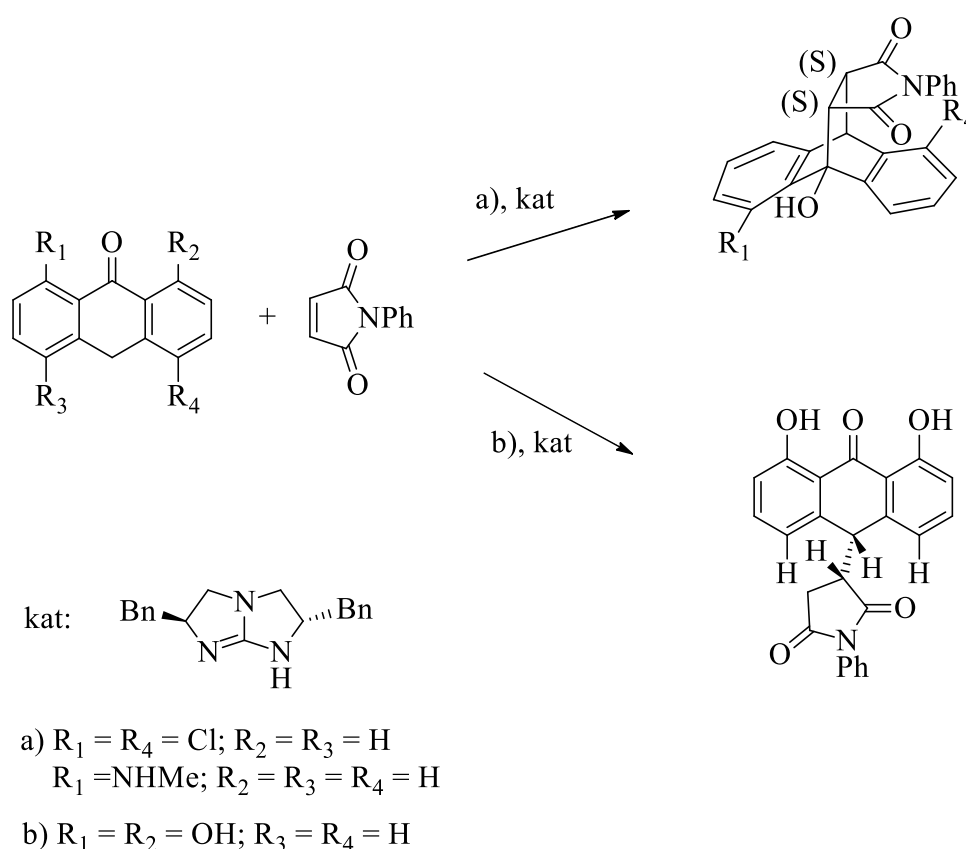
Shema 2. Koeficijenti graničnih orbitala antracena i aromatska stabilizacija produkata cikloadicije.

U skladu s gore navedenim, aromatičnost furana i pirola se smatra uzrokom njihove niže reaktivnosti u reakcijama cikloadicije u odnosu na ciklopentadien.⁹⁰ Usporedbom entalpija hidrogeniranja, Csizmadia i suradnici⁹¹ su utvrdili niži, ali značajan aromatski karakter furana (44 %) i pirola (61 %) u odnosu na benzen kao referentni sustav sa 100 % aromatičnosti. U isto vrijeme, aromatski karakter ciklopentadiena, koji spada u nearomatične cikličke molekule, iznosi 8 %. Obzirom na povećanu stabilnost furana kao reaktanta, nije iznenađujuća značajna prisutnost rDA reakcije u velikom broju primjera cikloadicije furanskih derivata, posebice s alkenkim dienofilima.⁹⁰ Stoga se, s ciljem postizanja viših prinosa, u novije vrijeme primjenjuju moderne tehnike izvođenja kemijskih reakcija poput reakcije pri visokim tlakovima (HP)⁹² i reakcije u čvrstoj fazi u mehanokemijskom mlinu (HSVM).⁹³ Dok prva tehnika (HP) pomiče ravnotežu prema nastajanju produkta kroz djelovanje na molarni volumen, izvođenje reakcije u čvrstoj fazi primjenom HSVM tehnike, između ostalog, bitno smanjuje reverzibilnost reakcije. Dodatni proces koji dovodi do boljih prinosa jest i kontinuirano uklanjanje produkta iz smjese, poput kristalizacije tijekom reakcije u otopini, što ima za posljedicu pomak ravnoteže u željenom smjeru.

Diels-Aldrove reakcije nisu ograničene na karbocikličke strukture. Poznati su primjeri hetero-Diels-Alderovih reakcija kod kojih se heteroatomi (najčešće atomi kisika ili dušika) nalaze bilo u dienu bilo u dienofilu.⁷⁷ U literaturi je opisano nekoliko primjera hetero-Diels Alder reakcije gdje gvanidin čini dio dienske podjedinice.^{94,95} Nešto više primjera opisuje cikloadiciju uz gvanidin kao pokrajnju skupinu koja ne sudjeluje u reakciji i najčešće su zaštićeni odgovarajućim skupinama.⁹⁶ Reakcije cikloadicije gvanidina katalizirane

kompleksima prijelaznih metala, iako formalno zadovoljavaju [4+2] uvjet reakcije, mehanistički su bitno različite u odnosu na klasičnu DA reakciju.

Diels-Alderova reakcija može biti dodatno ubrzana primjenom Lewisovih kiselina.⁸⁰ Osim povećanja prinosa reakcije, primjena kiralnih Lewisovih i Brønstedovih kiselina i baza može dovesti i do povećanja enantioselektivnosti kroz ostvarivanje specifičnih nekovalentnih interakcija sa supstratom⁸⁰ ili kroz stvaranje kiralnog iminijevog kationa.^{97,98} Nama zanimljiv primjer je primjena kiralnog derivata gvanidina u cikloadiciji derivata maleinske i fumarne kiseline na antron (slika 11).⁹⁹ Ovisno o supstituentima na antronu, dobiveni su ili cikloadukti ili produkti Michaelove adicije u visokoj enantimernoj čistoći.



Slika 11. Kiralni gvanidin u funkciji katalizatora a) Diels-Alderove reakcije i b) Michaelove adicije.

Primjena gvanidinskih derivata bilo kao katalizatora bilo kao strukturne komponente jednog od reaktanata nije česta. Poznato je da tipični dienofili poput akrilata i derivata acetilendikarboksilne kiseline, reagiraju s trisupstituiranim gvanidinima dajući imidazolidinone kao produkte aza-Michaelove adicije¹⁰⁰⁻¹⁰³ što je jedna od glavnih konkurentnih reakcija koje ometaju primjenu gvanidina u reakcijama cikloadicije. Kod višesupstituiranih derivata gvanidina (TBD i MTBD), stupanj aza-Michaelove adicije na dvostruku vezu je reverzibilan

što je dokazano mehanističkim istraživanjima,¹⁰⁴ a ciklizacija nije primijećena. Međutim, adicija TMG-a na dimetil-acetilendikarboksilat (DMAD) daje stabilan adukt¹⁰⁵, što znači da je, u reakcijama s DMAD-om, prisustvo gvanidina nepoželjno.

Elektronski utjecaj gvanidinske podjedinice na cikloadiciju niza diena na aceten je praćen i teorijskim istraživanjima.¹⁰⁶ Pretpostavljeno je kako će neutralni i protonirani gvanidin igrati ulogu elektron-donorske odnosno elektron-akceptorske skupine.¹⁰⁷ Za diene pirol i furan utvrđeno je kako prisustvo neutralne gvanidinske skupine u položaju 2 povisuje HOMO energiju što je u skladu s elektron-donorskim karakterom gvanidinske skupine. Suprotno očekivanjima, barijera za reakciju cikloadicije raste u odnosu na nesupstituirani furan ili pirol što ukazuje na dodatne efekte pored elektronskog utjecaja gvanidinske skupine. Protoniranjem dolazi do snižavanja barijere reakcije. Postavljanjem neutralnog gvanidina u poziciju 3, dolazi do sniženja barijere, a protoniranjem ona raste. Dakle, rezultati su pokazali kako odabirom pozicije gvanidinskog supstituenta u cikličkim dienima možemo podešavati njihovu reaktivnost.

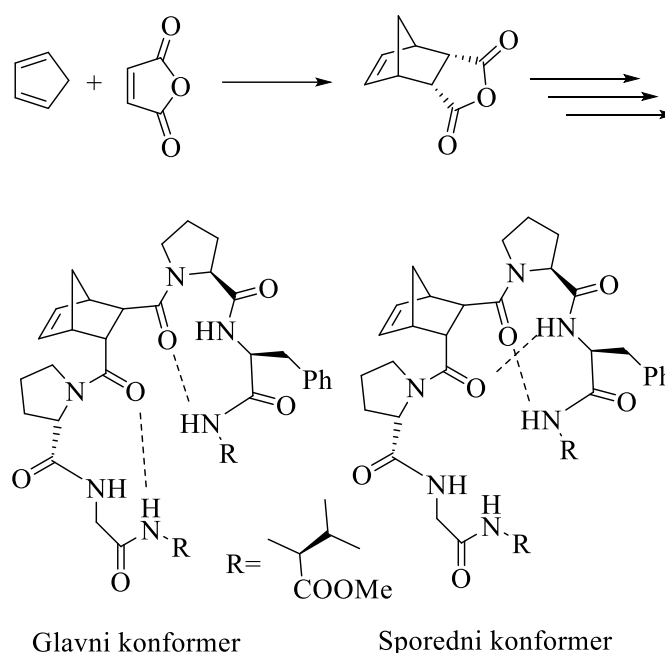
2.4. Oksanorbornani, oksanorborneni, oksanorbornadieni. Priprava i primjena

Oksanorbornani i njihovi nezasićeni analozi predstavljaju zanimljivu skupinu krutih policikličkih sustava. Pripravljaju se najčešće Diels-Alderovom reakcijom furanskih derivata s dienima. Pošto su furan i njegovi derivati produkti degradacije biljnog materijala i pripadaju u skupinu jeftinih i biodobavljivih polaznih spojeva,^{108,109} oksanorbornani se mogu smatrati poželjnijima od norbornana u kontekstu samoodržive kemije.

Zbog niže aromatičnosti furana,¹¹⁰ reakcije cikloadicije u pravilu ne zahtijevaju drastične uvjete i posebnu aktivaciju poput pirola i tiofena, ali manje su reaktivni od ciklopentadienskih derivata. Oksanorborneni nastali u reakcijama furana s dienofilima alkenskog tipa lako podliježu retro-Diels-Alder (rDA) procesu što bitno otežava pročišćavanje.¹⁹ U kinetički kontroliranim uvjetima, preferirano nastaje *endo* izomer dok je *egzo* izomer termodinamički stabilniji produkt.¹¹¹ U reakciji s dienofilima alkenskog tipa, nastaje oksanorbornadien. U ovome slučaju je reverzibilnost reakcije vrlo slabo izražena, nastaje jedan produkt i njegova izolacija je jednostavna. Hidrogeniranjem derivata oksanorbornena zadržava se polazna *endo* odnosno *egzo* konfiguracija, dok hidrogeniranjem oksanorbornadiena nastaje samo jedan

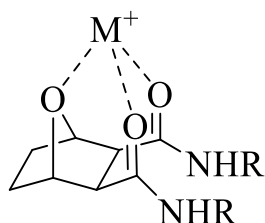
(*endo*) izomer.^{112,113} Stoga se prikladnim odabirom polaznih spojeva i uvjeta reakcije jednostavno može doći do ciljanog izomera.

Rigidnost norbornenske strukture se pokazala prikladnom za induciranje usmjerenosti vodikovih veza.¹¹⁴ Po strukturnoj analogiji, ista mogućnost primjene se može očekivati i kod oksanorbornana. Polazeći iz anhidrida, pripravljene su strukture kod kojih može doći do ostvarivanja vodikovih veza između dvaju bliskih oligopeptidnih lanaca i predstavljaju imitaciju β -zaokreta u peptidima (slika 12). Pri tome, norbornanska struktura služi kao predložak. Dobre karakteristike ovoga pristupa leže u jednostavnosti pripreme norbornanske osnovice i jednostavnosti aminolize anhidrida pri čemu je lako uvesti peptidni lanac.



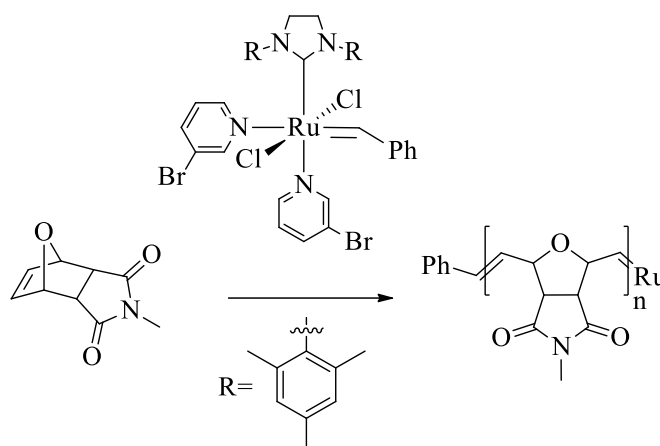
Slika 12. Norbornenska struktura kao model za β -zaokret kod polipeptida.

Slična logika dizajna kao i na prethodnom primjeru iskorištena je za sintezu krutih oksabicyklo[2.2.1]-heptan-2,3-dikarboksiamida sintetiziranih reakcijom furana i maleinskog anhidrida.^{115,116} U ovom slučaju, polazeći iz *egzo*-oksanorbornanskog anhidrida, aminolizom i dodatnom amidacijom pripremljen je željeni produkt. Zbog povoljnog položaja tri kisikova atoma (jedan iz oksa-mosta i dva karbonilna kisikova atoma iz amida) omogućeno je lako vezanje metalnih kationa (slika 13). Ovo svojstvo je iskorišteno za selektivnu ekstrakciju americija(III) iz otopine u prisutnosti stroncijevih(II) i rutenijevih(III) kationa preko polupropusne membrane.



Slika 13. Primjer vezanja metalnog kationa na kisikove atome oksabiciklo[2.2.1]-heptan-2,3-dikarboksiamida.

Obzirom na jednostavnost izvedbe i dobro poznavanje mehanističkih aspekata same reakcije, najnoviji smjerovi istraživanja cikloadicije furanskih derivata s dienofilima obuhvaćaju dizajn novih pametnih materijala za primjenu u medicini¹¹⁷ i tehnologiji gdje cikloadicija služi kao ključan element za kontrolu ponašanja sustava.¹¹⁸ Jedan od primjera razvoja pametnih materijala jest priprava samopopravljajućih polimera koja se temelji na reverzibilnosti Diels-Alderove reakcije furanskih derivata sa supstituiranim maleimidom.¹¹⁹ Termičkom analizom reverzibilnosti procesa utvrđena je visoka ovisnost o temperaturi, a višestruko ponavljanje procesa ne utječe na njegovu efikasnost.

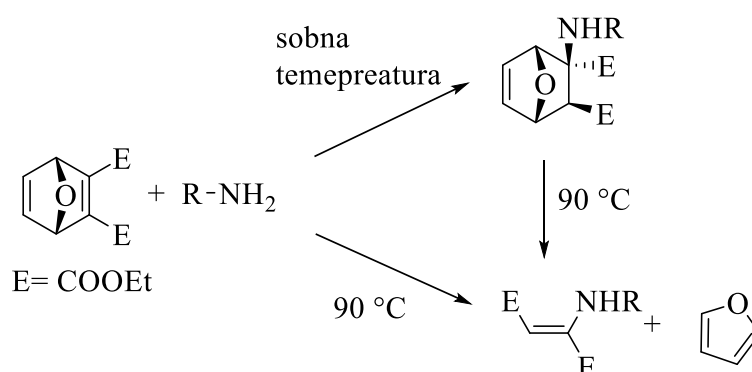


Shema 3. Homopolimerizacija oksanorbornena korištenjem Grubbsova katalizatora.

Osim rDA pristupa, cijepanje oksanorbornanskog kostura je također primijenjeno u razvoju novih materijala. Dvostruka veza oksanorbornena je podložna reakcijama metateze Grubbsovim katalizatorima¹²⁰ i ovom reakcijom su pripremljeni funkcionalni polimeri (shema 3).^{121,122} Prikazani tip polimera, u kombinaciji s gvanidinskom podjedinicom, iskorišten je za ciljanu dostavu proteina u stanice.¹²³ Ispitivanjem nekoliko tipova veznih mjesta, autori su ustanovili da fenilkarbamoil-gvanidinska skupina pokazuje dobra svojstva vezanja proteina i očuvanje kompleksa do ulaska u citoplazmu stanice. Kako je navedeno u prethodnim poglavljima, ortogonalnost cikloadicije i gvanidinske skupine je upitna, nije do sada

istraživana, a rijetki primjeri iz literature uglavnom uključuju persupstituirane gvanidine kod kojih je aza-Michaelova adicija na elektrofilne alkenove reverzibilna.¹⁰⁴ Tako je i u navedenom primjeru gvanilacija provedena nakon cikloadicije.

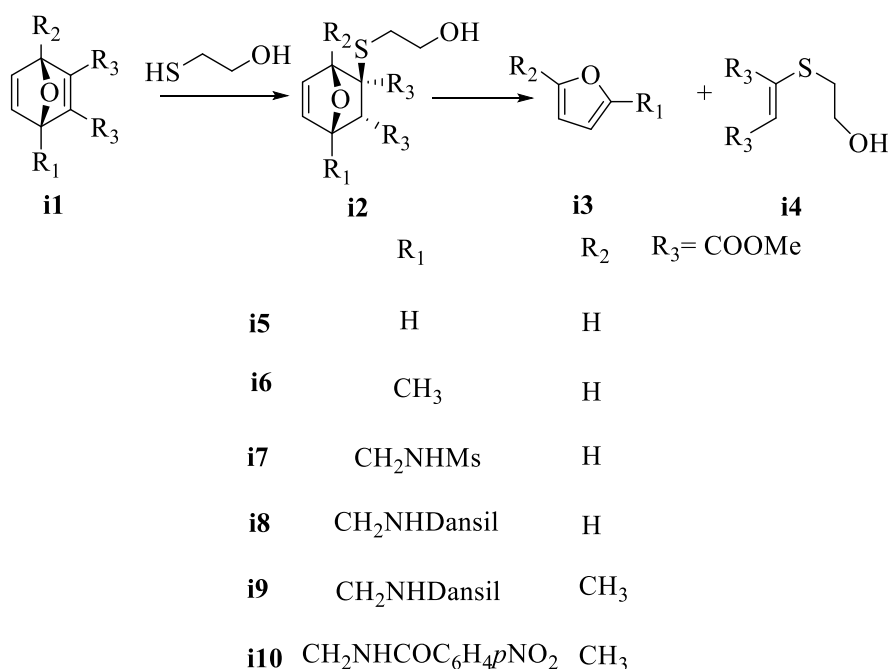
Za razliku od oksanorbornena, oksanorbornadienski derivati posjeduju dodatnu dvostruku vezu uobičajeno aktiviranu elektron-izvlačećim skupinama uz dodatni utjecaj napetosti strukture. Poput DMAD-a i derivata maleinske kiseline, ova dvostruka veza je izrazito reaktivna prema nukleofilima.^{124,125} Ovo svojstvo je iskorišteno za razvoj sustava za ciljanu dostavu lijekova.¹²⁴ Temelj dizajna predstavlja retro-Diels-Alderova reakcija potaknuta hetero-Michaelovom adicijom nukleofila. Preciznije, reakcijom furana i dietilacetilendikarboksilata nastaje derivat oksanorbornadiena. Dvostruka veza smještena između dvije esterske skupine, podložna je napadu tiolne ili amino skupine. Produkt hetero-Michaelove adicije je nestabilan te podliježe rDA procesu pri čemu nastaju furan i β -aminokarbonilni spojevi (slika 14). β -aminokarbonilna podjedinica je čest građevni motiv u prirodnim i biološki aktivnim spojevima poput lijekova za dijabetes, inhibitora za virus influence ili inhibitora protein kinaze.¹²⁶ Stoga je jedan ovakav jednostavan i ekološki prihvatljiv pristup njihovoj sintezi od velike važnosti.



Slika 14. Aza-Michaelova adicija amina na oksanorbornadien i rDA proces.

Uspješnost reakcije ovisi o tipu nukleofila, pa tako primjenom alifatskih primarnih i sekundarnih amina kao nukleofila, rDA reakcija bude gotova unutra 1 sata, dok korištenje aromatskih amina produljuje vrijeme reakcije i do 12 sati. Zagrijavanjem dobivenih adukata (slika 14) ostvareni su zadovoljavajući prinosi (42-77 %) ciljanog produkta rDA reakcije.¹²⁴ Strukturnom analizom izoliranih amino-oksanoorbornenskih derivata, kao i 2-aminofumaratnih produkata utvrđena je i *egzo/sin* i *egzo/anti* adicija amina, a omjer produkata ovisi o tipu polaznog amina (primarni ili sekundarni) kao i o supstituentima. Adicija 2-tioetanolna na dvostruku vezu oksanorbornadiena (ONBD) tio-Michaelovim tipom mehanizma daje

nestabilne spojeve koji se spontano raspadaju pri 37 °C na furan i tiomaleate (slika 15). Na temelju strukture izoliranih dimetil-2-alkiltiomaleata, utvrđena je *egzo/sin* adicija tiolnog nukleofila na derivat oksanorbornadiena (obje R₃ skupine u međuproduktu **i2**, slika 15, se nalaze u *endo* položaju) neovisno o R skupinama.¹²⁵ Stabilnost, odnosno vrijeme poluraspada dobivenih adukata jako ovisi o vezanim (R) skupinama (slika 15). Najkraće vrijeme poluraspada ima derivat **i5** i iznosi 12 sati. Metilna skupina na istoj poziciji usmjerava adiciju tiola na dalju stranu, a vrijeme poluraspada je 2,3 dana. Zamjenom 2-metilfuranskog prekursora s furfuralaminskim derivatom dodatno stabilizira tio-adukt na 20,5 (**i7**) odnosno 23,3 (**i8**) dana. Adicija tiola na nesimetrične ONBD-e daje smjesu regio izomera 2:1 za **i5** uz vrijeme poluraspada od 2 sata i za **i10** 1,3:1 omjer regioizomera uz vrijeme poluraspada od 3 sata.¹²⁵

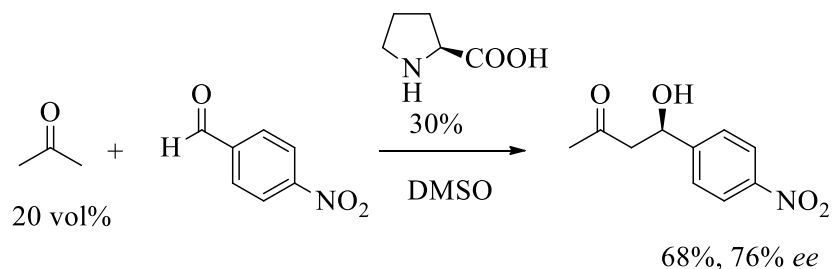


Slika 15. Tio-Michaelova adicija 2-tioetanola i rDA proces.

2.5. Aldolna reakcija katalizirana (S)-prolinom

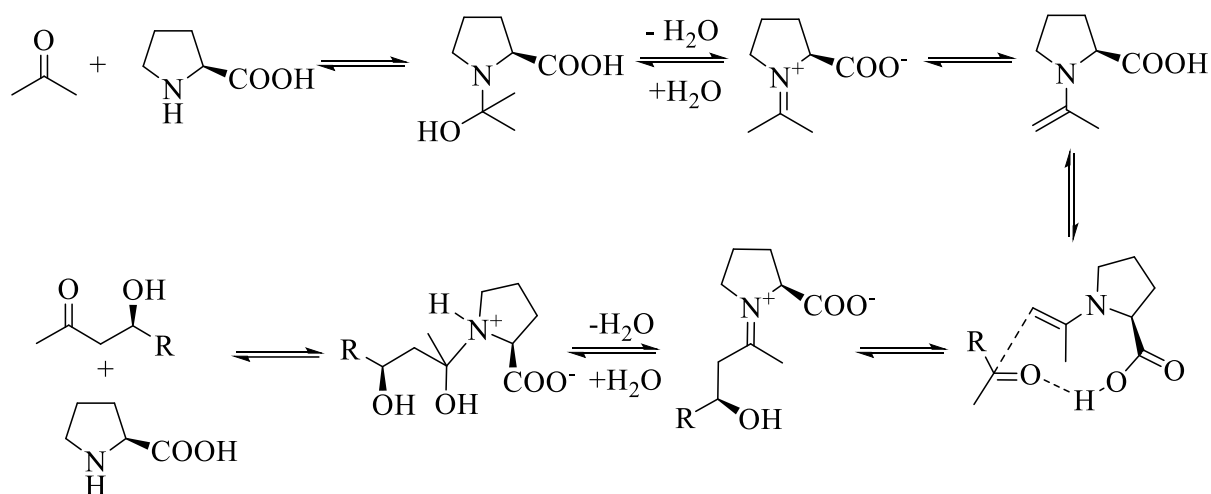
Reakcija katalizirana (S)-prolinom je opisana 1971. godine objavom rada o unutarmolekularskoj Michaelovoj adiciji vinil-ketona na ciklički 1,3-diketon.¹²⁷ Nedugo nakon toga, 1974. godine objavljeni su rezultati o asimetričnoj aldolnoj ciklizaciji optički aktivnog bicikličkog spoja kataliziranoj (S)-prolinom.¹²⁸ Dugo vremena ovaj postupak sinteze je bio zaboravljen u literaturi i kiralna kataliza međumolekulske aldolne reakcije se ponovo spominje 2000. godine

kada su List i sur. uspješno proveli aldolnu reakciju acetona i raznih aril-aldehida.⁸ Primjer takve reakcije dan je na shemi 4. Reakcija je provedena u smjesi DMSO:aceton = 4:1 uz 30 mol% katalizatora na sobnoj temperaturi 4 sata. Dobiven je produkt u 68 %-tnom iskorištenju sa 76 %-tnim enantiomernim viškom (engl. *enantiomeric excess, ee*).



Shema 4. (*S*)-Prolinom katalizirana aldolna reakcija.

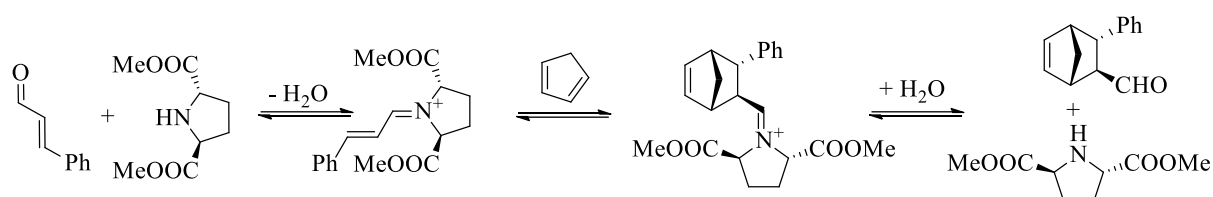
Pretpostavljeni mehanizam ove reakcije (shema 5) je adicija amina na karbonilnu skupinu acetona pri čemu, uz eliminaciju vode, nastaje iminijev kation koji tautomerizira u enamin. Tako nastala dvostruka veza je dobar nukleofil koji se adira na karbonilnu skupinu aldehida s *re*-facijalne strane uz sudjelovanje karboksilne skupine (*S*)-prolina preko vodikove veze. U ovom koraku opet se generira iminijev kation koji se hidrolizira pri čemu se regenerira katalizator i otpušta produkt reakcije. Mehanizam reakcije su teorijskim pristupom dodatno razradili Houk i suradnici.¹²⁹



Shema 5. Predloženi mehanizam katalizirane aldolne reakcije.

Paralelno uz Lista na razvoju asimetrične organske katalize radio je i David MacMillan. U svom radu MacMillan i sur. su ispitivali nove strategije u organskoj katalizi – na koji način provesti enantioselektivnu Diels-Alderovu reakciju.¹³⁰ Svoje istraživanje su temeljili na stvaranju iminijevog kation između kiralnog sekundarnog amina i aldehida i za prvotna

ispitivanja koristili su (*E*)-cimetaldhid i seriju hidrokloridnih soli kiralnih amina. Za provedenu reakciju cikloadicije (*E*)-cimetaldhida i ciklopentadiena, pri temperaturi od 23 °C u smjesi metanola i vode, (2*S*,5*S*)-dimetil-pirolidin-2,5-dikarboksilat×HCl je pokazao najbolju enantioselektivnost za *egzo*-izomer od 93 % *ee* uz iskorištenje reakcije od 99 %. Kao i u prethodnom radu, MacMillan i sur. su dokazali da je ključan korak u selektivnosti reakcije stvaranje iminijevog kationa koji, zbog prisutne kiralnosti, utječe na ishod reakcije (shema 6). Prednost navedenih katalizatora leži u tome što su lako dobavljivi i enantiomerno čisti budući da je riječ o aminokiselinama.



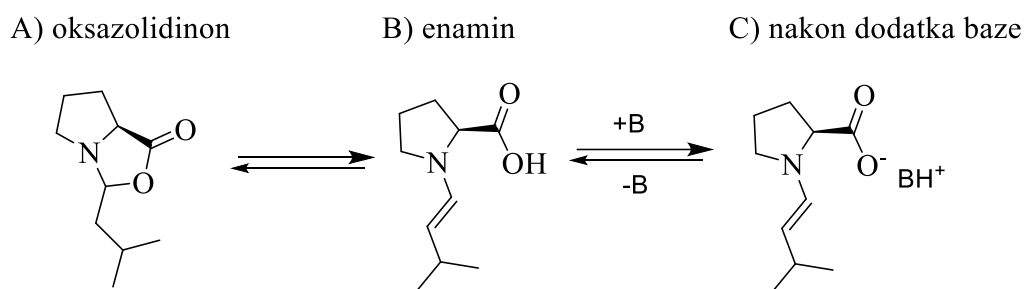
Shema 6. Pretpostavljeni mehanizam katalizirane Diels-Alderove reakcije.

Ovim radovima otvoreno je novo poglavlje u kiralnoj organskoj katalizi i od tada se ovo područje organske kemije ubrzano razvija. Potreba za tim je najviše proizašla zbog zahtjeva farmaceutske industrije za novim enantiočistim spojevima bez prisustva tragova teških metala. Za svoje su radove, u području asimetrične organske sinteze, List i MacMillan nagrađeni Nobelovom nagradom za kemiju 2021. godine.

Zbog slabe topivosti (*S*)-prolina u organskim otapalima (osim polarnih protičnih otapala poput metanola, etanola)¹³¹ ponekad je potrebno uvesti strukturne modifikacije. Razvoj sekundarnih kiralnih amina temeljenih na (*S*)-prolinu, provodi se derivatizacijom karboksilne skupine, a najčešća su ova dva pristupa: 1) uvođenje dodatne funkcionalne skupine koja je donor i/ili akceptor vodikovih veza¹³² ili 2) uvođenje voluminozne skupine koja će sterički ometati pristup s jedne strane.⁹ Prednosti derivatizacije prolina leže u tome što mogu dati veća iskorištenja i selektivnosti kroz kontrolirani dizajn, međutim, ponekad je sinteza novih katalizatora zahtjevan proces. Jedna od tipičnih funkcijskih skupina – predstavnik prvog pristupa – jest gvanidin. Acil-gvanidinski derivati pripremljeni gvanidilacijom (*S*)-prolina su pokazali izrazitu sklonost stvaranju unutarmolekulskih vodikovih veza i supramolekulskih asocijata.^{133,134} Međutim, njihova efikasnost u reakciji Michael-ove adicije jako varira od reakcije do reakcije. Značajno bolji rezultati su postignuti gvanidinskim katalizatorima izvedenim iz (*S*)-prolinola.¹³⁵

Osim strukturnim modifikacijama, uspješnost (*S*)-prolinom kataliziranih reakcija postignuta je i primjenom ionskih tekućina. Primjer ovakvog pristupa je aldolna reakcija serije aromatskih aldehida i acetona u pentasupstituiranim gvanidinijskim solima kao reakcijskom mediju.¹³⁶ Pri niskim temperaturama, reakcije od $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, postignuti su umjereni prinosi i dobra do izvrsna enantioselektivnost reakcije. Rezultati ostvareni primjenom gvanidinske ionske tekućine su bili značajno bolji nego uz upotrebu [bmim]PF₆ (*N*³-butil-*N*¹-metil-imidazolidinijev heksafluorofosfat) ionske tekućine.

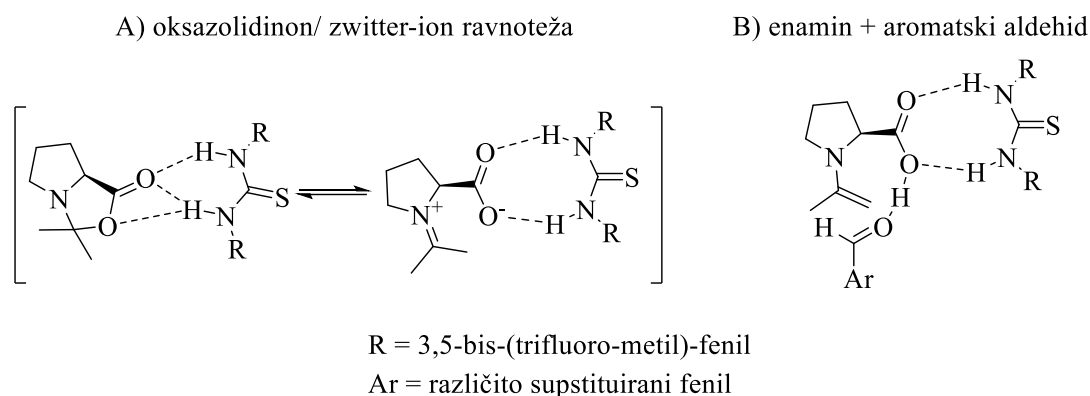
Alternativni pristup (pristup 2) je dodatak aditiva (kokatalizatora) koji bi putem supramolekulskih interakcija izmijenili strukturu katalizatora i time pomogli u stereoselektivnoj sintezi. Kako je gore spomenuto, djelovanje (*S*)-prolina kao katalizatora aldolne reakcije je pripisano nastajanju enamina. Gschwind i suradnici¹³⁷ su utvrdili da je nastali enamin u ravnoteži s oksazolidinonskim međuproductom (shema 7). Enamin je opisan kao reaktivna jedinka, a pomak ravnoteže prema enaminskom obliku ostvaruje se prijenosom protona s α -uglikovog atoma na (*S*)-prolinsku karboksilnu skupinu. Polazeći od tih činjenica, autori su primjetili pozitivan utjecaj baznog kokatalizatora (amina) i to su pripisali deprotoniranju karboksilne skupine koja dodatno pomiče ravnotežu prema enaminu i povećava njegovu koncentraciju u smjesi. Osim toga, deprotonacija karboksilne skupine prolina povećava nukleofilnost dvostruke veze enamina što pozitivno utječe na brzinu reakcije.¹³⁷ U istom radu je pokazano i da količina nastalog enamina ovisi o bazičnosti dodane baze pa u slučaju amina slabe do umjerene bazičnosti utvrđen je udio enaminske forme od 19 % do 33 %.¹³⁷ Nasuprot tome, prisustvo jake baze amidinskog tipa (1,8-diazabicikloundecen, DBU, ^{ACN}p*K*_a = 24,34) dovodi do potpunog pomaka ravnoteže na stranu enamina.



Shema 7. Ravnoteža između A) oksazolidinske i B) enaminske forme te C) utjecaj dodatka baze B.

Isti autori su pokazali kako difenil-urea kao i njezin 2-(dimetilamino)etilni analog ne utječu bitno na povećanje količine enaminskog oblika međuproducta. Istraživanja drugih autora su

pokazala kako dodavanje aditiva niske bazičnosti u substehiometrijskim količinama (kokatalizatori) pomaže u stvaranju katalitički aktivnih kompleksa supramolekulskim interakcijama. Primjeri takvih kokatalizatora (koji su u pravilu, dobri donori i/ili akceptori vodikovih veza) su tiouree,¹³⁸ kiralni dioli,¹³⁹ organske kiseline¹⁴⁰ i gvanidin.¹⁰ Tiouree, koje često imaju NH protone usmjerene u istom pravcu, su dvostruki donori vodikove veze koji se vežu na karboksilnu skupinu prolina (slika 16 A) te na taj način dodatno, sterički utječu na ishod reakcije.¹³⁸ Autori su, kao ključni korak u katalitičkom ciklusu, izdvojili nastajanje kompleksa enamina, tiouree i aromatskog aldehida prikazanog na slici 16 B. Kao i kod tiourea, isti motiv nekovalentnog međudjelovanja s karboksilnom skupinom (*S*)-prolina pretpostavljen je i za gvandinske soli.¹⁰ Stoga se može pretpostaviti da pentasupstituirani gvanidini, poput prije spomenute ionske tekućine nisu optimalni partneri prolina u katalitičkim reakcijama.

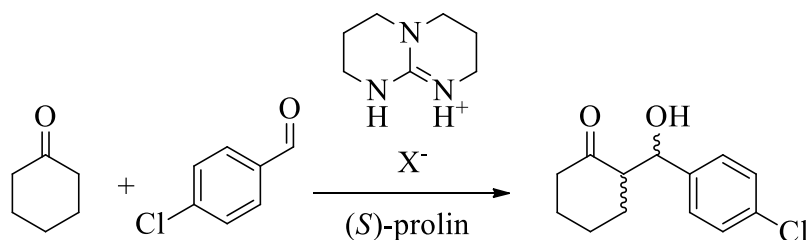


Slika 16. Dimer tiouree i (*S*)-prolina povezan vodikovim vezama.

Slično opisanim eksperimentalnim rezultatima, računalno istraživanje aldolne reakcije acetona i 4-nitrobenzaldehida katalizirane (*S*)-prolinom stvaranje enamina opisuje kao ključni korak u kinetici reakcije pri čemu je ishod reakcije ovisan o koncentraciji prolina.¹⁴¹ Naime, u reakcijskom putu predloženo je sudjelovanje još jedne molekule prolina koja je u interakciji sa strukturom prijelaznog stanja preko vodikovih veza i sudjeluje u prijenosu protona. Pretpostavka ovakvog mehanizma otvara vrata mogućnosti da se dodatna molekula prolina u ovom mehanizmu može zamijeniti kokatalizatorom (kako je već navedeno, tiouream ili gvanidinijevom soli). U slučaju kad je u sustavu dodana gvanidinijeva sol vezanje NH protona kokatalizatora i karboksilne skupine prolina u kompleks povezan vodikovim vezama uvelike mijenja pK_a prolina.¹⁴² Što su „kiseliji“ NH protoni kokatalizatora, to se više

povećava pK_a vrijednost prolina i on lakše otpušta proton te pomiče ravnotežu prema zwitterionskoj odnosno enaminskoj formi (slika 16 A).

Poznajući izrazitu sklonost 1,5,7-triaza-biciklo[4.4.0]-decena (TBD-a) stvaranju asocijata putem vodikovih veza, Concellón, Del Amo i suradnici su istraživali učinak soli TBD-a na uspješnost katalize (*S*)-prolinom.^{10,143} Obzirom da je nekima od naših ciljnih molekula ispitivana kokatalitička aktivnost u istim uvjetima, rezultate ovih istraživanja ćemo prikazati nešto detaljnije. Aldolna reakcija cikloheksanona i 4-klorbenzaldehida katalizirana (*S*)-prolinom (15 mol%) provođena na 20 °C u trajanju od 48 sati daje konverziju od 94 %, omjer dijastereoizomera *anti:sin* = 60:40 uz 56 % *ee anti* produkta.¹⁰ Kada se ova reakcija provede u prisutnosti kokatalizatora (10 mol%) TBD×HBF₄, pri istim reakcijskim uvjetima, dolazi do povećanja konverzije reakcije (99 %), dijastereoselektivnosti (76:24) i *ee* (82 %). Autori su također ispitivali utjecaj aniona na ishod reakcije kroz primjenu različitih soli TBD-a: tetrafluorborat, tetrafenilborat, heksafluorofosfat, acetat i klorid. Njihov najbolji rezultat (slika 17) u temperaturnom intervalu od 0 do 3 °C je postignut tetrafluorboratom (98% konverzija, 94:6 *anti:sin* omjer i 98% *ee*), dok je sol s kloridnim anionom pokazala najlošiju konverziju (60%) i umjerenu dijastereoselektivnost (77:23) i *ee* (87%). Rezultati za heksafluorofosfatnu sol su konverzija od 94%, omjer dijastereomera (engl. *diastereomeric ratio, dr*) od 84:16 i 86% *ee*.



X ⁻	konv./%	<i>anti:sin</i>	<i>ee</i> /%
BF ₄ ⁻	96	94:6	98
BPh ₄ ⁻	98	48:52	-75
PF ₆ ⁻	94	84:16	86
CF ₃ COO ⁻	92	75:25	77
Cl ⁻	60	77:23	87

Slika 17. Ispitivanje utjecaja aniona na konverziju i selektivnost aldolne reakcije katalizirane (*S*)-prolinom prema referenci 10.

U detaljnijem istraživanju utjecaja kokatalizatora TBD×HBF₄ na aldolnu reakciju korišten je NMR pristup mjerenja difuzije prisutnih vrsta u otopini u svrhu njihove identifikacije. Iz dobivenih rezultata je ustanovljeno kako u otopinama L- i DL-prolina nastaju agregati od osam aminokiselina (oktameri), pri čemu se TBD×BF₄ sol veže bolje na L-prolin oktamer i, prema autorima, gvanidin ne koordinira karbonilnu skupinu aldehida već je vezan na oktamer što smanjuje brzinu reakcije.¹⁴⁴ U smjesi DL-prolina, gvanidin je slabije vezan na oktamer te je dostupniji za koordinaciju na aldehyd čime podiže njegovu elektrofilnost i na taj način pozitivno utječe na konverziju u produkte.

Na kraju, važno je napomenuti da dodavanjem kokatalizatora dolazi do povećanja topivosti prolina u aprotičnim organskim otapalima čime se direktno utječe na njegovu koncentraciju u reakcijskoj smjesi.¹⁴⁵

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

U reakcijama sinteze korišteni su komercijalno dostupni reagensi koji su po potrebi dodatno pročišćavani (tekući reagensi destilacijom pri sniženom tlaku ili prekrizacijom za krute reagente gdje je to bilo potrebno što je naznačeno u postupku sinteze). Otopala (diklormetan, dietil-eter, acetonitril, etil-acetat (EtOAc) i petrol-eter (t.k. 40-60 °C)) korištena su kako su bila kupljena. U pojedinim slučajevima korištena su otopala analitičke ili HPLC čistoće koja su po potrebi sušena što je navedeno u propisu.

Produkti reakcija su pročišćeni tekućinskom kolonskom kromatografijom na silikagelu (ϕ 63-200 μm , Merck KGaA) kao stacionarnoj fazi uz pogodni eluens, prekrizacijom iz pogodnog otopala ili smjese otopala i/ili taloženjem iz otopala. Za praćenje tijeka reakcije korištena je tankoslojna kromatografija (TLC) na aluminijskim pločicama presvučenim tankim slojem silikagela dopiranim cinkovim (II) sulfidom (TLC Silicagel 60, 63-200 μm , 254 nm, Merck KGaA). Točke na TLC-u su vizualizirane UV-lampom pri $\lambda=254$ i/ili 365 nm ili 5 %-tnom otopinom fosfomolibdenske kiseline u 96 %-tnom etanolu uz zagrijavanje. Produkti reakcije identificirani su jednodimenzionalnom i/ili dvodimenzionalnom ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom te spektrometrijom masa visoke razlučivosti (HRMS).

Strukturna karakterizacija sintetiziranih spojeva je provedena nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR) na Bruker Avance spektrometru na 300 ili 600 MHz za ^1H te 75 ili 150,9 MHz za ^{13}C uz tetrametil-silan kao standard. Infracrvena spektroskopija (IR) je odrađena na Perkin Elmer Spectrum two uređaju s dodanim modulom za ATR (prigušena totalna refleksija, engl. *Attenuated Total Reflection*). IR spektri su snimani na sobnoj temperaturi u rasponu valnih duljina od 400 do 4000 cm^{-1} . Rendgenska strukturna analiza je odrađena na Rigaku XtaLAB Synergy S difraktometru uz korištenje ShellXL programskog paketa za rafiniranje strukture. Kristalografski podatci su pohranjeni u Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) pod sljedećim oznakama: 2224646 (**22c** \times HPF₆), 2224362 (**24d** \times HPF₆), 2224384 (**22f** \times HPF₆), 2224367 (E-**28**), 2224371 (Z-**28**) i 2224372 (Z-**29**). Enantiomerni omjeri su određeni na kiralnoj koloni tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC) na Agilent 1260 series II uređaju. Podatci za spektrometriju masa

visoke razlučivosti (HRMS) su dobiveni na 4800 Plus Maldi TOF/TOF Analyser ili Agilent 6550 Series Accurate-Mass-Quadrupole Time-of-Flight (Q-TOF) uređaju.

UV/VIS mjerenja su rađena na PG Instruments Ltd T80+ spektrofotometru s pripadajućim računalnim programom za obradu spektara. Spektri su snimani na sobnoj temperaturi u rasponu valnih duljina od 200 do 400 nm uz razlučivanje od 2 nm. Za snimanje uzoraka korištena je kiveta napravljena od aluminijevog(III) oksida s optičkom duljinom od 1 cm.

Furfurilamin (**FAm**), dimetil-tiourea, diizopropil-tiourea (**DIPTU**) i imidazolidin-2-tion (etilen-tiourea) su kupljeni od Alfa Aesar. *N*-Boc-furfurilamin (**1**),¹⁴⁶ propilentiourea,¹⁴⁷ 1-etil-3-furfuriltiourea i 1-etil-1-feniltiourea (**2**),¹⁴⁸ *N*¹,*N*³-bis(Boc)-*N*²-furfurilgvanidin (**3**),¹⁴⁹ su pripremljeni prema postupcima opisanim u literaturi. *N*¹,*N*³-diizopropil-*N*²-propil gvanidinijev hidroklorid (**GV1**) pripremljen je adicijom propil-amina na diizopropil-karbodiimid (DIC)⁵⁷ te prevođenjem nastalog neutralnog gvanidina u hidrokloridnu sol.

3.1.1. Mjerenje ^{ACN}p*K*_a odabranih gvanidinijevih soli

Eksperimentalno određivanje ^{ACN}p*K*_a vrijednosti za odabrane spojeve provedeno je na sljedeći način. Pripremljene su po tri otopine ispitivanih gvanidinijevih soli u NMR cijevčici u acetonitrilu i u svaku je dodana ekvimolarna količina jedne od tri baze. U prvu je dodan *N*-metil-pirolidin, u drugu referentna baza *N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetrametil-gvanidin (TMG), a u treću je dodana P1-fosfazenska baza. Za svaki uzorak snimljen je ¹H-NMR (i ¹³C-NMR za **24d**×HPF₆) na 600 MHz na sobnoj temperaturi. Očekivano je da zbog svoje niske bazičnosti, u odnosu na ispitivane gvanidinijeve soli, *N*-metil-pirolidin (^{ACN}p*K*_a= 18,4)¹⁵⁰ neće deprotonirati ispitivani spoj te će on ostati u svojoj protoniranom obliku. TMG je korišten kao referentna baza (^{ACN}p*K*_a= 23,3)¹⁵⁰ i za njega se očekuje da djelomično deprotonira ispitivani spoj, odnosno da će se uspostaviti ravnoteža između protoniranih i deprotoniranih vrsta u otopini. Za P1-fosfazensku bazu (^{ACN}p*K*_a= 27,0)¹⁵⁰ se očekuje da će upotpunosti deprotonirati gvanidinijevu sol. Usporedbom ¹H-NMR spektra **24d**×HPF₆ u acetonitrilu-d₃ sa spektrom ekvimolarne smjese **24d**×HPF₆ i *N*-metil-pirolidina nije uočeno pomicanje signala. U referentnoj bazi i otopini gvanidinijeve soli očekuje se kombinacija protoniranih i deprotoniranih vrsta, a budući da je izmjena protona brza, ono što se opaža je prosjek dvaju signala koji slijede jednadžbu (1):¹⁵¹

$$\delta_{\text{obs}} = f_{\text{HA}} \times \delta_{\text{HA}} + f_{\text{A}} \times \delta_{\text{A}} \quad (1)$$

gdje je f udio protonirane ili deprotonirane forme, δ_{HA} je vrijednost (izražena u ppm) za protonirani oblik i δ_{A} za deprotonirani oblik. S obzirom da je suma udijela protonirane i deprotonirane forme 1 vrijedi:

$$f_{\text{A}} = 1 - f_{\text{HA}} = [\text{HA}] \quad (2)$$

Udio protonirane vrste (f_{HA}) može se dobiti pomoću sljedećeg izraza (kombinacijom jednadžbe (1) i (2)):

$$f_{\text{HA}} = \frac{\delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{A}}}{\delta_{\text{HA}} - \delta_{\text{A}}} = [\text{HA}] \quad (3)$$

Prema tome dobijemo izraz za konstantu ravnoteže:

$$K_{\text{a}}(\text{A}) = \frac{[\text{A}][\text{H}]}{[\text{HA}]} \quad (4)$$

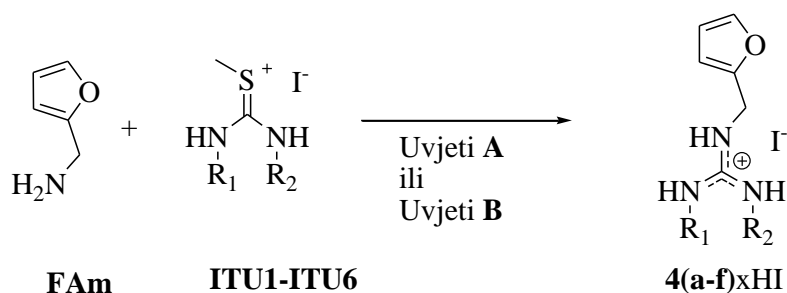
gdje je ravnotežna koncentracija protona ($[\text{H}]$) u otopini nepoznata zbog čega se upotrebom referentne i istraživane baze može dobiti ΔpK_{a} . Dodatkom ekvimolarnih količina istraživane baze A i referentne baze B vrijedi $[\text{A}]=[\text{BH}]$ i $[\text{B}]=[\text{AH}]$ iz čega se može pratiti konstanta izmjene protona (K_{eq}):

$$K_{\text{eq}} = \frac{K_{\text{a}}(\text{A})}{K_{\text{a}}(\text{B})} = \frac{[\text{A}][\text{HB}]}{[\text{HA}][\text{B}]} = \frac{[\text{A}]^2}{[\text{HA}]^2} = \frac{f_{\text{A}}^2}{f_{\text{HA}}^2} \quad (5)$$

$$\Delta pK_{\text{a}} = pK_{\text{a}}(\text{A}) - pK_{\text{a}}(\text{B}) = -\log\left(\frac{K_{\text{a}}(\text{A})}{K_{\text{a}}(\text{B})}\right) \quad (6)$$

3.2. Sinteza prekursora i supstituiranih furfuralgvanidinijevih jodida

Za sintezu odabranih supstituiranih furfuralgvanidinijevih jodida, primijenili smo postupak koji su razvili Aoyagi i Endo.¹⁴⁷ Reakcijom furfuralamina i odgovarajuće izotiouronijeve soli u THF-u pri 50 °C dobiveni su gvanidinijevi hidrojodidi u umjerenim do visokim prinosima. Reakcija je prikazana na shemi 8.

**Reakcijski uvjeti:**

A) THF, 50 °C, 24 sata

B) bez otapala, 110 °C, 1 sat (derivat **4d**xHI)**ITU1** ili **4a**xHI : R₁ = R₂ = Me**ITU2** ili **4b**xHI : R₁ = R₂ = *i*Pr**ITU3** ili **4c**xHI : R₁ = R₂ = -(CH₂CH₂)-**ITU4** ili **4d**xHI : R₁ = R₂ = -((CH₂)₃)-**ITU5** ili **4e**xHI : R₁ = Pr, R₂ = Ph**ITU6** ili **4f**xHI : R₁ = Et, R₂ = (Furan-2-il)-metil**Shema 8.** Postupak pripreve gvanidinijevih jodida preko izotiuronijeve soli.

Od navedenih izotiuronijevih i gvanidinijevih jodida, literaturno su poznati **ITU1** – **ITU4** i **4a**xHI – **4d**xHI¹⁴⁷. Za ove spojeve je sintetski postupak samo općenito opisan. Ostali derivati (**4e**xHI i **4f**xHI) nisu do sada opisani, zbog prisustva nečistoća teško kristaliziraju i nisu pročišćavani na stupnju hidrojodida nego su kao sirovi produkti korišteni u pripravi heksafluorfosfatnih soli. Stoga je postupak pripreve ovih spojeva, u obliku heksafluorfosfatnih soli, detaljnije opisan.

a) Opći postupak za sintezu izotiuronijevih jodida: U tikvicu je dodana odgovarajuća tiourea i metil-jodid molarnog omjera 1:1,1 i na jedan gram tiouree je dodano 10 cm³ 96%-tnog etanola. Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 18 sati nakon čega je otapalo upareno, a zaostala krutina je suspendirana u Et₂O i odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku. Krutina je dodatno ispirana s Et₂O dok na sinteru ne zaostane bijeli produkt.

b) Gvanilacija amina: Furfurilamin i odgovarajući izotiuronijev jodid miješani su u THF-u 16 sati na 55 °C. Sirova reakcijska smjesa je ohlađena i uparena do suhog. Sirovi produkt je suspendiran u dietil-eteru. Talog je odvojen vakuum filtracijom na sinter-lijevku i ispran dodatnom količinom etera. Krutina je sušena na visokom vakuumu 1 sat. ¹H-NMR spektri sirove smjese pokazali su da je produkt dovoljno čist za daljnju upotrebu.

Prevođenje hidrojodida u heksafluorfosfatne soli uključuje tri koraka: deprotoniranje, prevođenje u hidrokloridnu sol te izmjenu klorida heksafluorfosfatom. Pokazalo se da uspješnost izmjene aniona ovisi o razlici u particijskim koeficijentima odgovarajućih soli između diklormetana i vode. Tako, na primjer, izmjena jodida heksafluorfosfatom nije uspjela

jer su obje soli prelazile u organsku fazu tijekom ekstrakcije. Kloridne soli nisu pokazivale značajnu topivost u organskim otapalima i bile su idealan izbor za izmjenu aniona.

Deprotonacija gvanidinijevog jodida: Sirove hidrojididne soli dodane su u 40 % vodenu otopinu NaOH i miješane 30 minuta. Smjesa je zatim ekstrahirana s CH₂Cl₂, organski slojevi su sakupljeni, osušeni na bezvodnom MgSO₄, filtrirani i upareni do suhog. Tako dobiveni sirovi neutralni gvanidin je dodan u metanolnu otopinu ekvimolarne količine HCl-a. Uparavanjem je dobivena ciljana hidrokloridna sol koja je korištena za pripremu heksafluorfosfatnih soli.

c) Opći postupak za sintezu heksafluorfosfatnih soli iz klorida: Neutralni gvanidin je otopljen u vodi i zakiseljen ekvimolarnom količinom 1 M HCl. Nastaloj homogenoj otopini dodan je blagi suvišak (1,05–1,1 mol ekvivalenta) NH₄PF₆. Otopina se zamutila i pojavio se sloj koji se ne miješa s vodom. Smjesa je ekstrahirana s DCM, osušena i uparena do suhog. Dobiveni heksafluorfosfati korišteni su u reakcijama cikloadicije bez daljnjeg pročišćavanja.

3.2.1. Sinteza N¹,N³-dimetil-N²-furfurilgvanidinijevog heksafluorfosfata (**4a**×HPF₆)

Sirovi neutralni gvanidin **4a** dobiven deprotonacijom odgovarajućeg jodida (1,606 g, 9,6 mmol) otopljen je u 25 cm³ vode zakiseljene s 10 cm³ 1 mol dm⁻³ vodene otopine HCl-a. Ovoj otopini dodano je 1,630 g (10,0 mmol) amonijevog heksafluorfosfata u jednom obroku. Smjesa je miješana dok se zamućenost otopine ne pretvori u sloj koji se ne miješa s vodom. Heterogena smjesa je zatim ekstrahirana 3×30 cm³ DCM-om. Nakon uparavanja otapala, dobiveno je 1,600 g (5,1 mol, 53 %) bezbojnog viskoznog ulja koje se skrutne hlađenjem na 4 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ/ppm: 7,92 (t, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, ³J_{H-H} = 0,7 Hz, 1H); 7,57 (br d, ³J_{H-H} = 3,3 Hz, 2H); 6,44 (dd, ³J_{H-H} = 3,2 Hz, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, 1H); 6,38 (dd, ³J_{H-H} = 3,2 Hz, ³J_{H-H} = 0,6 Hz, 1H); 4,39 (d, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 2H), 2,76 (d, ³J_{H-H} = 4,6 Hz, 6H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) δ/ppm: 155,5; 150,2; 142,9; 110,6; 107,8; 37,6; 28,1.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3443 (N–H istezanje), 1636 (C=N asim. istezanje), 825 (P–F istezanje).

Talište/ °C: 75–76.

HRMS- Q-TOF nađeno: [MH]⁺: 168,1137, izračunato za [C₈H₁₄N₃O]⁺, [MH]⁺: 168,1131.

3.2.2. Sinteza N,N'-diizopropil- N''-furfurilgvanidinijevog hidroklorida (4b** × HCl)**

Pored postupka sinteze preko gvanidinijevog jodida, ovaj spoj je pripravljen i direktnom adicijom furfurilamina na karbodiimid te prevođenjem tako dobivenog neutralnog gvanidina u hidrokloridnu sol. Ova metoda se pokazala uspješnijom, a dobiveni produkti objema metodama pokazuju ista spektroskopska svojstva.

a) *Sinteza N,N'-diizopropil-N''-furfurilgvanidina (**4b**)* N,N'-diizopropil-karbodiimid (1,515 g, 12,0 mmol) i furfurilamin (1,110 g, 11,4 mmol) dodani su u kivetu za mikrovalni reaktor, kiveta je začepljena i reakcijska smjesa je zagrijavana, uz miješanje, na 90 °C 6 sati mikrovalnim zračenjem ($P = 150 \text{ W}$). Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je prebačena u tikvicu s okruglim dnom i destilirana na visokom vakuumu. Blijedo žućkasta frakcija destilirana na 60-80 °C ($p = 0,01\text{-}0,04 \text{ Pa}$) je sakupljena dajući 1,781 g (8,0 mmol, 70 %) sirovog gvanidina koji je korišten u pripremi kloridnih i heksafluorfosfatnih soli bez daljnjeg pročišćavanja.

b) *Prevođenje neutralnog gvanidina **2** u hidrokloridnu sol $2 \times \text{HCl}$* : Sirovi produkt **4b**, dobiven destilacijom (1,781 g) prenesen je u 20 cm³ metanola koji sadrži 5,8 cm³ 1 mol dm⁻³ vodene otopine HCl-a. Smjesa je uparena do suhog dajući viskozno ulje. Nakon dodatka acetonitrila (3 cm³) i hlađenja na 4 °C 18 sati istaloži bijela krutina. Produkt je odvojen vakuum filtracijom od matičnice i osušen dajući 1,074 g **4b**×HCl (4,1 mmol, 36 % ukupnog prinosa u dva reakcijska koraka).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ/ppm: 8,14 (t, ³J_{H-H} = 5,7 Hz, 1H) ; 7,62 (d, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, 1H); 7,37 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8,2 Hz); 6,41 (dd, ³J_{H-H} = 3,1 Hz, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, 1H); 6,36 (d, ³J_{H-H} = 3,1 Hz, 1H); 4,56 (d, ³J_{H-H} = 5,6 Hz, 2H); 3,94 (m, 2H); 1,12 (d, ³J_{H-H} = 6,4 Hz, 12H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) δ/ppm: 153,2; 151,1; 143,1; 110,9; 108,4; 44,3; 38,2; 22,0.

3.2.3. Sinteza N¹,N³-diizopropil-N²-furfurilgvanidinijevog heksafluorfosfata (4b**×HPF₆)**

Sirovi neutralni gvanidin **4b** (0,523 g, 2,34 mmol), pripravljen prema postupku opisanom u poglavlju **3.2.2a**, otopljen je u 10 cm³ vode zakiseljene s 2,3 cm³ 1 mol dm⁻³ vodene otopine HCl. U ovu otopinu dodano je 0,408 g (2,47 mmol) amonijevog heksafluorfosfata u jednom obroku. Smjesa je mučkana dok se ne odvoji sloj koji se ne miješa s vodom. Heterogena smjesa je zatim ekstrahirana s 3×30 cm³ DCM. Nakon isparavanja hlapljivog materijala,

dobiveno je 0,854 g (2,31 mol, 97 %) bezbojnog viskoznog ulja koje se skrutne nakon hlađenja na 4 °C u razdoblju od 18 sati.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ/ppm: 7,86 (br s, 1H) ; 7,65 (d, ³J_{H-H} = 0,8 Hz, 1H); 7,10 (br d, 2H, ³J_{H-H} = 6,0 Hz); 6,44 (dd, ³J_{H-H} = 2,9 Hz, 1,8 Hz); 6,35 (d, ³J_{H-H} = 2,9 Hz, 1H); 4,48 (s, 2H); 3,83 (m, 2H); 1,12 (d, ³J_{H-H} = 6,4 Hz, 12H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 75,5 MHz) δ/ppm: 152,7; 150,3; 142,9; 110,5; 108,0; 43,7; 37,8; 22,2.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3407 (N–H istezanje), 1616 (C=N asim. istezanje), 820 (P–F istezanje).

Talište/ °C: 67–69.

HRMS- Q-TOF nađeno: [MH]⁺: 224,1766, izračunato za [C₁₂H₂₂N₃O]⁺, [MH]⁺: 224,1757

3.2.4. Sinteza (Furan-2-il)-N-(imidazolidin-2-iliden)-metan-amonijevog heksafluorofosfata (4c×HPF₆)

Sirovi **4c** (1,631 g, 10,0 mmol), dobiven deprotonacijom hidrojodida **4c**×HI, otopljen je u 10 cm³ 1 mol dm⁻³ vodene otopine HCl-a i otopina je miješana dok smjesa nije postala homogena. Nakon toga je uz miješanje dodano 1,721 g (10,6 mmol) amonijevog heksafluorofosfata nakon čega je nastao bijeli talog. Smjesa je razrijeđena s dodatnih 15 cm³ vode i ekstrahirana s EtOAc (3×25 cm³). Organski slojevi su sakupljeni, osušeni na bezvodnom magnezijevom sulfatu i otapalo je upareno pri sniženom tlaku čime je dobiveno 2,793 g (9,0 mmol, 90 %) ciljanog **4c**×HPF₆.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ/ppm: 8,69 (t, ³J_{H-H} = 5,9 Hz, 1H) ; 7,66 (m, 1H); 6,44 (dd, ³J_{H-H} = 3,2 Hz, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, 1H); 6,40 (d, ³J_{H-H} = 3,2 Hz, 1H); 4,38 (d, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 4H). Druga dva NH signala su jako proširena između 7 i 9 ppm što je potvrđeno integracijom cijelog intervala.

¹³C NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) δ/ppm: 159,2; 149,9; 143,1; 110,6; 108,2; 42,5; 38,8.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3408 (N–H istezanje), 1664 (C=N asim. istezanje), 816 (P–F istezanje).

Talište/ °C: 88–90.

3.2.5. Sinteza (Furan-2-il)-N-(tetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)metanamonijevog heksafluorofosfata (4d×HPF₆)

Zbog niske reaktivnosti odgovarajuće izotiuronijeve soli, primijenjena je modifikacija postupka gvanidilacije (shema 8, Metoda B). Tikvica s okruglim dnom je napunjena s

furfurilaminom (1,62 g, 19,89 mmol) i metil-(tetrahidropirimidin-2(1*H*)-iliden)-sulfonijevim jodidom (**ITU4**, 1,93 g, 6,27 mmol) i reakcijska smjesa je miješana 1 sat na 110 °C. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i isprana s 2×10 cm³ Et₂O. Sirova reakcijska smjesa je prebačena u lijevak za odjeljivanje, reakcijska tikvica je isprana s 25 cm³ vode podijeljene u dva obroka. Vodeni sloj ekstrahiran je s 2×10 cm³ EtOAc, a zatim s 2 × 15 cm³ DCM. Preostalom bezbojnom vodenom sloju dodan je amonijev heksafluorofosfat (1,35 g, 8,27 mmol), a vodeni sloj je ponovno ekstrahiran s 2×15 cm³ EtOAc. Organski sloj dobiven trećom ekstrakcijom je osušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata i odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku. EtOAc je uparen pri sniženom tlaku i iz preostalog žutog ulja produkt je polako kristalizirao nakon stajanja ili nakon cijepljenja s nekoliko kristala iz prethodne šarže. Produkt **4d**×HPF₆ je izoliran kao blijedo žuta krutina (1,86 g, 6,1 mmol, 97 % iskorištenje)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ/ppm: 7,79 (br s, 3H, NH-, potvrđeno integracijom cijelog intervala (4H), uključuje tri NH i jedan furanski signal) ; 7,65 (br s, 1H, preklopljeno s jednim NH); 6,44 (dd, ³J_{H-H} = 3,0 Hz, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, 1H); 6,37 (d, ³J_{H-H} = 3,0 Hz); 4,33 (s, 2H); 3,26 (t, 4H, ³J_{H-H} = 5,7 Hz), 1,81 (kvint, ³J_{H-H} = 5,7 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 75,5 MHz) δ/ppm: 152,5; 150,2; 142,9; 110,6; 107,9; 38,1; 37,1; 19,6.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3426 (N–H istežanje), 1629 (C=N asim. istežanje), 812 (P–F istežanje).

Talište/ °C: 65–67.

HRMS- Q-TOF nađeno: [MH]⁺: 180,1137, izračunato za [C₉H₁₄N₃O]⁺, [MH]⁺: 180,1137.

3.2.6. Sinteza N¹-furfuril-N²-fenil-N³-propil-gvanidinijevog heksafluorofosfata (**4e**×HPF₆)

Konverzija odgovarajuće izotiuronijeve soli u ciljani gvanidinijev heksafluorofosfat **4e**×HPF₆ provedena je bez izolacije hidrojodida. Smjesa od 1,606 g (4,3 mmol) izotiuronijeve soli **ITU5** i 1,0 cm³ (0,719 g, 12,2 mmol) PrNH₂ u 10 cm³ acetonitrila miješana je 24 sata na 50–60 °C (temperatura uljne kupelji). Hlapljive komponente su uklonjene pri sniženom tlaku nakon čega je ostao viskozni uljasti materijal. Sirova smjesa također je sadržavala nešto preostalog neizreagiranog amina i početne izotiuronijeve soli. Nepročišćeni produkt je dalje podvrgnut deprotonaciji s 40 % NaOH, a ekstrakcija je provedena dietil-eterom. Deprotonirani sirovi gvanidin (1,261 g) otopljen je u MeOH, dodano je 4,0 cm³ 1 mol dm⁻³ HCl i smjesa je uparena do suhog. Dobiveni materijal je ponovno otopljen u vodi (20 cm³) i

otopina je ekstrahirana s Et₂O (3×15 cm³). Organski sloj je odbačen. U vodeni sloj je dodano 0,751 g (4,61 mmol) NH₄PF₆ i 20 cm³ Et₂O i smjesa je miješana 30 minuta. Organski sloj je odvojen, a vodeni sloj je dodatno ekstrahiran s 2×20 cm³ Et₂O. Kombinirani organski ekstrakti su osušeni na MgSO₄, filtrirani i upareni do suhog. Na taj način je dobiveno 1,374 g (3,4 mmola, 79 %) produkta **4e**×HPF₆ u obliku bijele do lagano žutosmeđe krutine prihvatljive NMR čistoće koja stajanjem polako tamni.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ/ppm: 9,47 (br s, 1H); 8,20 (br s, 1H); 7,94 (br s, 1H); 7,69 (d, ³J_{H-H} = 0,9 Hz, 1H); 7,46 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7,7 Hz); 7,30 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7,4 Hz); 7,16 (d, 2H, ³J_{H-H} = 7,5 Hz); 6,46 (dd, ³J_{H-H} = 3,0 Hz, ³J_{H-H} = 1,9 Hz, 1H); 6,39 (d, ³J_{H-H} = 3,0 Hz, 1H); 4,50 (s, 2H); 3,20 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 0,84 (t, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) δ/ppm: 153,8; 159,8; 143,0; 135,9; 129,7; 126,3; 124,4; 110,6; 108,1; 43,3; 38,2; 21,7; 10,9.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3395 (N–H istezanje), 1619 (C=N asim. istezanje), 801 (P–F istezanje).

Talište/ °C: 95–97.

HRMS- Q-TOF nađeno: [MH]⁺: 258,1617, izračunato za [C₁₅H₂₀N₃O]⁺, [MH]⁺: 258,1601.

3.2.7. Sinteza N²-etil-N¹,N³-furfurilgvanidinijevog heksafluorofosfata (**4f**×HPF₆)

Uz miješanje, u otopinu furfurilamina (1,589 g, 16,36 mmol) u 46 cm³ tetrahidrofurana dodan je N-etil-N'-furfurilizotiuromijev jodid (**TU6**) (4,641 g, 14,3 mmol) i reakcijska smjesa je zagrijavana na 55 °C u trajanju od 20 h. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a preostala žuta krutina je isprana EtOAc-om dok ne zaostane bijela krutina. Produkt **4f**×HI je izoliran kao bijela krutina (5.019 g, 13.4 mmol, 94% iskorištenje).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 1,06 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7,1 Hz); 3,18-3,23 (m, 2H); 4,45 (d, 4H, ³J_{H-H} = 5,7 Hz); 6,30 (d, 2H, ³J_{H-H} = 2,8 Hz); 6,43 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 3,1 Hz, ³J_{H-H} = 1,9 Hz); 7,64 (d, 2H, ³J_{H-H} = 0,9 Hz); 7,68 (t, 1H, ³J_{H-H} = 5,5 Hz); 8,08 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5,7 Hz)

Izmjena aniona: Za razliku od drugih derivata, primijenjen je nešto drugačiji pristup izmjeni jodid/heksafluorofosfat. U 220 cm³ vode otopljen je N,N'-bis-furfuril-N''-etil-gvanidinijev jodid (**9**×HI, 2,700 g, 8,3 mmol) i u otopinu je dodan amonijev heksafluorofosfat (2,721 g, 16,7 mmol). Nakon 1 sat na 4 °C iskristalizira bijela krutina. Krutina je odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku i isprana je s 2×5 cm³ vode. Produkt **4f**×HPF₆ je izoliran kao bijela krutina (2,510 g, 6,4 mmol, 77% iskorištenje) zadovoljavajuće čistoće za cikloadicije.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 8,08 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,0$ Hz, 2H) ; 7,69 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, 1H); 7,63 (br s, 2H); 6,42 (m, 2H); 6,30 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 2,8$ Hz, 2H); 4,45 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5,0$ Hz, 4H); 3,20-3,24 (m, 2H); 1,07 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 75,5 MHz) δ /ppm: 154,0; 150,0; 142,9; 110,6; 107,8; 37,8; 36,2; 14,2.

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3417 (N–H istežanje), 1627 (C=N asim. istežanje), 817 (P–F istežanje).

Talište/ °C: 96–97.

HRMS- Q-TOF utvrđeno: $[\text{MH}]^+$: 248,1401, izračunato za $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2]^+$, $[\text{MH}]^+$: 248,1399.

3.3. Reakcije cikloadicije 1. dio

Prvi blok reakcija cikloadicije uključuje ispitivanje utjecaja bočnih skupina spojeva **1-3**, **4b** i **4b**×HCl na ishod reakcije u kontekstu *egzo* i *endo* omjera produkata ovisno o selektivnosti reaktanata i konverzije odnosno iskorištenja reakcije u više različitih sintetskih metoda. Provedene su reakcije navedenih furfuralnih diena s dienofilima (maleinski anhidrid i *N*-fenilmaleimid) pri čemu je korišteno pet različitih sintetskih metoda.

Opći reakcijski uvjeti za konvencionalan pristup sintezi (**C**): reakcijska smjesa diklormetana kao otapala i 1:1 molarni omjer diena i dienofila je miješana na sobnoj temperaturi 24 sata.

Opći reakcijski uvjeti za reakcije potpomognute ultrazvučnim valovima (**US**): reakcija se provodi u ultrazvučnoj kupelji u trajanju od 2 sata, pri čemu se zbog rada kupelji unutar navedenog vremena temperatura podigne sa sobne na 53 °C. Za reakcije je korišten kloroform kao otapalo, a molarni omjer diena i dienofila je 1:1,33.

Opći reakcijski uvjeti za reakcije provedene na mlinu (**HSVM**): u čeličnu posudu od 10 cm³ za mlin pomiješani su reaktanti u omjeru 1:3 (dien:dienofil) i u posudu je stavljena jedna čelična kuglica promjera 12 mm. Reakcija se provodi 3 sata na 30 Hz bez zagrijavanja i otapala.

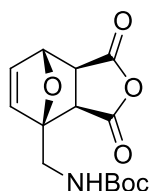
Opći reakcijski uvjeti za reakcije pri visokom tlaku (**HP**): u teflonsku kivetu za visoki tlak je dodano 1 cm³ diklormetana i reaktanti u molarnom omjeru 1:2 (dien:dienofil). Reakcijska smjesa je stavljena na visoki tlak (5-7 kbar) u trajanju od 24 sata.

Opći reakcijski uvjeti za mikrovalovima potpomognutu sintezu (**MW**): Reakcijska smjesa acetonitrila i 1,1:1 molarnog omjera dien:dienofil je zagrijavana u mikrovalnom reaktoru na 80 °C u trajanju od 15 minuta.

Produkti cikloadicije **7-11** (smjesa *egzo* i *endo* izomera, shema 9, poglavlje 4.1.) kao i produkti aza-Michaelove adicije spoja **4b** na **NFMI (A2)**, shema 10) nisu izolirani nego samo identificirani u smjesi ¹H-NMR spektroskopijom. Na temelju kemijskih pomaka i intenziteta karakterističnih signala, utvrđen je omjer *egzo* i *endo* izomera te konverzija reakcije.

3.4. Derivatizacija dobivenih oksa-norbornena

3.4.1. Sinteza tert-butil-((1,3-dioksa-1,3,3a,4,7,7a-heksa-hidro-4,7-epoksi-izobenzofuran-4-il)-metil)-karbamata (**5**)



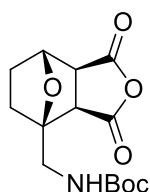
U posudu za mlin od 10 cm³ od nehrđajućeg čelika dodani su *N*-Boc-furfurilamin (**1**, 1,170 g, 5,93 mmol), maleinski anhidrid (MA, 1,163 g, 11,86 mmol) i jedna kuglica od nehrđajućeg čelika (*d* = 12 mm). Reakcijska smjesa je stavljena na kuglični mlin 3 h na 30 Hz. Nakon što je reakcija završena, reakcijska smjesa je suspendirana u EtOAc i propuštena preko kratke kolone Celita. Organsko otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a preostala tamnožuta krutina je suspendirana u 5 cm³ DCM-a. Otapalo je odvojeno od krutine vakuum filtracijom i dodatno isprana s 5 cm³ DCM-a, a zatim sa 100 cm³ petrol-etera da se ukloni višak maleinskog anhidrida. Preostala bijela krutina identificirana je kao **5** s prinosom od 1,148 g, 3,88 mmol, 65%.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ/ppm: 7,01 (t, ³J_{H-H} = 5,9 Hz, 1H), 5,59 (d, ³J_{H-H} = 4,9 Hz, 1H), 6,44 (d, ³J_{H-H} = 5,5 Hz, 1H), 5,28 (d, ³J_{H-H} = 1,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, ²J_{H-H} = 14,9 Hz, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 1H), 3,45 (d, ³J_{H-H} = 6,9 Hz, 1H), 3,39 (dd, ²J_{H-H} = 14,9 Hz, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 1H), 3,37 (d, ³J_{H-H} = 6,6 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150.9 MHz) δ /ppm: 171,8; 170,3; 156,2; 138,3; 138,2; 92,2; 81,8; 78,5; 52,7; 50,7; 39,5; 28,6.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3397 (N–H istezanje), 1773 (C=O istezanje), 1683 (C=O istezanje), 1519(C=O istezanje).

3.4.2. Sinteza tert-butil-((-1,3-diokso-oktahidro-4,7-epoksi-izobenzofuran-4-il)-metil)-karbamata (**12**)



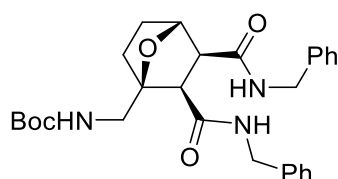
U tikvicu s okruglim dnom dodan je spoj **5** (894 mg, 3,02 mmol), Pd/C 10 % (246 mg) i 20 cm³ EtOAc, te reducirana u atmosferi vodika (1 atm) tijekom 18 h. Reakcijska smjesa je propuštena preko kratke kolone Celita i dodatno isprana s 3×10 cm³ EtOAc. Nakon uklanjanja otapala pri sniženom tlaku, preostala bijela krutina identificirana je kao produkt **12** (853 mg, 2,87 mmol, 95% iskorištenje).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 5,05 (br s, 1H), 4,97 (d, ³J_{H-H} = 5,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, ²J_{H-H} = 14,7 Hz, ³J_{H-H} = 6,7 Hz, 1H), 3,63 (dd, ²J_{H-H} = 14,7 Hz, ³J_{H-H} = 6,6 Hz, 1H), 3,29 (d, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, 1H), 3,23 (d, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150.9 MHz) δ /ppm: 170,9; 170,2; 155,9; 89,1; 80,0; 79,9; 51,8; 51,5; 41,1; 31,5; 29,6; 28,3.

FTIR-ATR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3352 (N-H istezanje), 1779 (C=O istezanje), 1639 (C=O istezanje).

3.4.3. Sinteza tert-butil-((2,3-bis-(benzil-karbamoil)-7-oksabicyklo-[2.2.1]-heptan-1-il)-metil)-karbamata (**13**)



U otopinu spoja **12** (853 mg, 2,87 mmol) u 10 cm³ DCM, uz miješanje, polako je dodan benzilamin (615 mg, 5,74 mmol) u malim obrocima. Nakon što je dodan sav benzilamin, reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 18 h. Nakon završetka reakcije, DCM je uparen pri sniženim tlakom, a zaostalom žućkastom ulju dodano je 5 cm³ Et₂O pri čemu je došlo do taloženja krutine. Istaložena bijela krutina je odvojena vakuum filtracijom na sinterlijevku i isprana je s 2×10 cm³ Et₂O dajući 1,328 g međuprodukta. Bez daljnjeg pročišćavanja proveden je sljedeći korak reakcije.

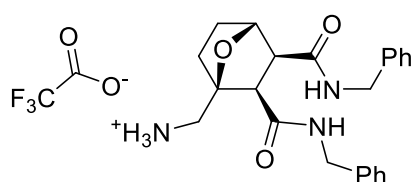
U reakcijsku tikvicu, ohlađenu na ledenoj kupelji (0 °C), dodano je 755 mg gore navedenog produkta u 20 cm³ tetrahidrofurana. Kad se otopina ohladila u nju su dodani benzilamin (378 mg, 3,53 mmol), 1-hidroksibenzotriazol (540 mg, 3,53 mmol) i na kraju *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil-karbodiimid hidroklorid (845 mg, 4,41 mmol). Reakcijska smjesa je ostavljena da se polako zagrije do sobne temperature i miješanje je nastavljeno sljedeća 24 sata. Nakon završetka reakcije otapalo je upareno pri sniženim tlakom, a preostali materijal je suspendiran u 5 cm³ vode i odvojen vakuum filtracijom na sinter-lijevku. Bijela krutina je dodatno isprana s 2×5 cm³ metanola i 2×10 cm³ acetona. Produkt **13** je dobiven u obliku bijele krutine (599 mg, 1,21 mmol, 82 % iskorištenje). Za derivat **13** primijećeno je da gelira različita organska otapala: metanol, etanol, toluen, diklormetan, aceton, dimetil-sulfoksid.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ /ppm: 7,77 (t, ³J_{H-H} = 4,8 Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,30-7,20 (m, 10H), 6,37 (br s, 1H), 4,78 (d, ³J_{H-H} = 3,4 Hz, 1H), 4,23-4,10 (m, 4H), 3,42 (d, ³J_{H-H} = 5,9 Hz), 3,11 (d, ³J_{H-H} = 9,7 Hz, 1H), 2,97 (d, ³J_{H-H} = 9,6 Hz, 1H), 1,69-1,45 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150.9 MHz) δ /ppm: 170,5; 169,0; 139,3; 138,9; 128,1; 128,0; 127,6; 127,4; 126,7; 126,6; 87,0; 77,8; 77,1; 56,5; 53,8; 42,6; 42,5; 40,3; 28,2.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3360 (N–H istežanje), 1681 (C=O istežanje), 1655 (C=O istežanje), 1528 (C=O istežanje).

3.4.4. Sinteza (2,3-bis-(benzil-karbamoil)-7-oksabicyklo-[2.2.1]-heptan-1-il)-metanamonijevog 2,2,2-trifluoracetata (**14**)



Uz miješanje u otopinu **13** (394 mg, 0,80 mmol) u 20 cm³ DCM-a ohlađenu na –15°C dokapana je otopina od 12 cm³ trifluoroctene kiseline (TFA) u 5 cm³ DCM-a i ostavljeno je da se miješa 90 minuta. Nakon završetka reakcije otapalo i suvišak TFA su upareni pri sniženom tlaku. Zaostala bijela krutina suspendirana je u 10 cm³ Et₂O i otapalo je odvojeno vakuum filtracijom na sinter-lijevku od produkta. Produkt **14** je dobiven kao bijela krutina 404 mg, 0,79 mmol, uz 99 %-tni prinos.

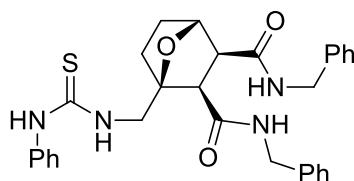
¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ /ppm: 8,14 (t, ³J_{H-H} = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (br s, 3H), 7,97 (t, ³J_{H-H} = 5,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 10H), 4,85 (d, ³J_{H-H} = 4,8 Hz, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,49 (m, 1H),

3,25 (m, 1H), 3,21 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9,7$ Hz, 1H), 3,07 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9,7$ Hz, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,55 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150.9 MHz) δ /ppm: 169,9; 169,3; 1158,1; 139,3; 138,7; 128,2; 128,1; 127,5; 127,4; 126,8; 126,7; 83,9; 77,6; 55,6; 53,6; 42,4; 42,3; 39,3; 31,8; 29,9.

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3294 (N–H istezanje), 1655 (C=O istezanje), 1543 (C=O istezanje).

3.4.5. Sinteza N^2,N^3 -dibenzil-1-((3-fenil-tioureido)-metil)-7-oksabicyklo-[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksamida (**15**)



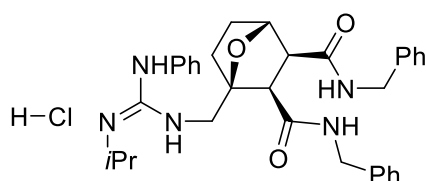
U otopinu spoja **14** (397 mg, 0,78 mmol) u 30 cm^3 DCM-a uz miješanje dodani su *N,N*-diizopropil-*N*-etil-amin (103 mg, 0,80 mmol), a zatim fenil-izotiocijanat (108 mg, 0,80 mmol) i reakcijska smjesa je ostavljena da se miješa na sobnoj temperaturi 24 sata. Nakon završetka reakcije otapalo i hlapljive tvari su upareni pri sniženim tlakom. Preostala bijela krutina je suspendirana u 10 cm^3 DCM-a i odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku i dodatno je isprana s 2 \times 5 cm^3 DCM-a. Produkt **15** je dobiven kao bijela krutina (309 mg, 0,58 mmol, 75% prinos).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ /ppm: 9,71 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,50, (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,9$ Hz, 2H), 7,28 (m, 12H), 7,09 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,3$ Hz, 1H), 4,86 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 2,5$ Hz, 1H), 3,16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9,6$ Hz, 1H), 2,99 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9,6$ Hz, 1H), 1,69 (m, 3H), 1,49 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150.9 MHz) δ /ppm: 181,1; 170,3; 168,8; 139,4; 138,9; 128,5; 128,2; 128,1; 127,6; 127,4; 126,8; 126,6; 123,9; 122,6; 86,6; 76,9; 56,5; 53,3; 43,9; 42,4; 42,4; 40,0; 31,0; 30,3.

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3288 (N–H istezanje), 1649 (C=O istezanje), 1538 (C=O istezanje).

HRMS- MALDI-TOF/TOF pronađeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 529.2278, izračunato za $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 529.2273.

3.4.6. *Sinteza N²,N³-dibenzil-1-((2-izopropil-3-fenil-guanidino)-metil)-7-oksabicyklo[2.2.1]-heptan-2,3-dikarboksamid hidroklorida (16×HCl)*

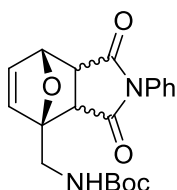
U miješanu otopinu **15** (864 mg, 1,63 mmol) u 65 cm³ dimetil-formamida dodani su trietilamin (331 mg, 3,27 mmol) i izopropil-amin (145 mg, 2,45 mmol). Posljednji je dodan živin(II)-klorid (448 mg, 1,65 mg) nakon čega reakcijska smjesa pocrni. Reakcijska smjesa je ostavljena da se miješa na sobnoj temperaturi 48 sati. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je vakuumski filtrirana preko kratke kolone Celita, a Celit je ispran s 3×10 cm³ metanola. Hlapljive tvari iz matičnice uklonjene su pri sniženom tlaku, a DMF pod visokim vakuumom. Zaostala bijela krutina je suspendirana u 10 cm³ vode i odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku i dodatno je isprana s 10 cm³ vode i zatim osušena. Produkt **16**×HCl je izoliran kao bijela krutina (824 mg, 1,40 mmol, 85% prinos).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ /ppm: 9,64 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,45-7,18 (m, 15 H), 4,88 (br s, 1H), 4,23-3,93 (m, 5H), 3,64 (br s, 2H), 3,26 (d, ³J_{H-H} = 9,6 Hz, 1H), 3,04 (d, ³J_{H-H} = 9,3 Hz, 1H), 1,76-1,53 (m, 4H), 1,17 (br s, 6H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150.9 MHz) δ /ppm: 171,3; 169,8; 169,3; 139,5; 138,7; 136,8; 129,5; 128,2; 128,1; 128,1; 128,0; 127,6; 127,4; 127,1; 126,8; 126,6; 86,3; 77,1; 55,3; 53,7; 45,3; 44,7; 42,9; 42,4; 42,3; 42,0; 31,5; 30,7; 29,9; 22,2; 22,0; 20,3; 8,4.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3239 (N–H istezanje), 1660 (C=O istezanje), 1647 (C=O).

HRMS- MALDI-TOF/TOF određeno: [M]⁺: 589.2810, izračunato za C₃₃H₄₀ClN₅O₃, [M]⁺: 589.2820.

3.4.7. Sinteza tert-butil ((1,3-diokso-2-fenil-2,3,3a,4,7,7a-heksahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-4-il)-metil)-karbamata (6)

Posuda od 10 cm³ od nehrđajućeg čelika napunjena je s *N*-Boc-furfurilaminom (**1**, 369 mg, 1,87 mmol), *N*-fenilmaleimidom (**NFMI**, 971 mg, 5,61 mmol) i jednom kuglicom od nehrđajućeg čelika ($d=12$ mm). Reakcijska smjesa je stavljena na kuglični mlin 3 sata na 30 Hz. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je otopljena u MeOH (20 cm³), propuštena preko kratke kolone Celita i dodatno isprana s 20 cm³ MeOH. Organsko otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a preostala zeleno-žuta krutina je suspendirana u 10 cm³ Et₂O, odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku i dodatno je isprana s Et₂O dok ne zaostane bijela krutina. Preostala bijela krutina je identificirana kao smjesa *egzo*-**6** i *endo*-**6** s omjerom 1:1,3 (407 mg, 1,10 mmol, 57 % prinos).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ /ppm:

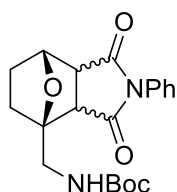
egzo: 7,09 (t, ³ $J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz, 1H), 6,47 (d, ³ $J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 1H), 5,19 (d, ³ $J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, 1H), 3,43 (dd, ³ $J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz, ³ $J_{\text{H-H}} = 14,8$ Hz, 1H), 3,22 (d, ³ $J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, 1H), 3,10 (d, ³ $J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, 1H)

endo: 7,09 (t, ³ $J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz, 1H), 6,50 (d, ³ $J_{\text{H-H}} = 5,7$ Hz, 1H), 5,32 (dd, ³ $J_{\text{H-H}} = 1,2$ Hz, ³ $J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, 1H), 3,53 (dd, ³ $J_{\text{H-H}} = 5,6$ Hz, ³ $J_{\text{H-H}} = 14,9$ Hz, 1H), 3,47 (d, ³ $J_{\text{H-H}} = 7,6$ Hz, 1H)

Preostali signali se preklapaju i nije ih moguće pripisati pojedinim izomerima: 7.51-7.10 (2 × Ph), 6.60 (2×HC=CH), 3.87-3.79 (CH₂NHBoc i *egzo*-H), 1.38 (2×Boc).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150.9 MHz) δ /ppm: 175,4; 174,2; 174,0; 155,8; 137,8; 137,4; 135,7; 135,5; 132,0; 131,9; 128,9; 128,8; 128,4; 128,4; 126,9; 126,7; 91,4; 91,0; 80,5; 78,6; 77,9; 77,8; 50,4; 48,5; 47,9; 47,5; 40,8; 28,2.

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3407 (N–H istezanje), 1699 (C=O istezanje).

3.4.8. Sinteza tert-butil ((1,3-diokso-2-fenil-oktahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-4-il)-metil)-karbamata (17)

Tikvica s okruglim dnom napunjena je sa smjesom izomera derivata **6** (787 mg, 2,12 mmol), 15 cm³ metanola i Pd/C 10 % (258 mg) i reducirana u atmosferi vodika (1 atm) u trajanju od 18 h. Reakcijska smjesa je propuštena preko kratke kolone Celita i dodatno isprana s 3×10 cm³ metanola. Nakon uparavanja organskog otapala pri sniženom tlaku, preostala bijela krutina identificirana je kao smjesa *egzo-17* i *endo-17* u omjeru 1:1,3, (783 mg, 2,10 mmol, 99% prinos).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ /ppm:

egzo: 6,72 (t, ³J_{H-H} = 5,9 Hz, 1H), 4,74 (d, ³J_{H-H} = 4,9 Hz, 1H), 3,31 (d, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 1H), 3,25 (d, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 1H)

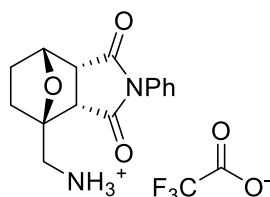
endo: 7,00 (t, ³J_{H-H} = 5,9 Hz, 1H), 4,84 (t, ³J_{H-H} = 5,7 Hz, 1H), 3,66 (ddd, ³J_{H-H} = 1,7 Hz, ³J_{H-H} = 6,2 Hz, ³J_{H-H} = 9,7 Hz, 1H), 3,38 (d, ³J_{H-H} = 9,7 Hz, 1H)

Preostali signali se preklapaju i nije ih moguće pripisati pojedinim izomerima: 7.53-7.41 (m, Ph), 7.27-7.24 (m, Ph), 7.21-7.20 (m, Ph) 3.57-3.44 (m, 2×CH₂NHBoc), 1.99-1.57 (m, 2×CH₂CH₂) 1.39 (2×Boc).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150.9 MHz) δ /ppm: 176,9; 176,6; 175,2; 174,8; 174,7; 155,8; 155,7; 132,2; 131,9; 129,1; 128,9; 128,8; 128,6; 128,4; 128,1; 127,1; 127,0; 126,8; 88,1; 87,3; 78,5; 77,9; 77,8; 76,8; 52,8; 52,2; 51,1; 50,7; 42,4; 40,5; 30,3; 29,0; 28,4; 28,2; 28,1; 27,8; 26,9.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3352 (N–H istezanje), 2975 (C–H istezanje), 1698 (C=O istezanje).

3.4.9. *Sinteza (1,3-diokso-2-fenil-oktahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-4-il)-metan-amonijevog 2,2,2-trifluoracetata (18)*



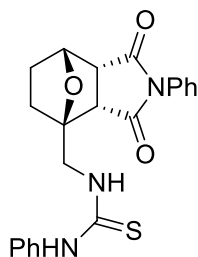
U tikvicu s okruglim dnom dodan je spoj **17** (smjesa izomera, 714 mg, 1,92 mmol) i 25 cm³ DCM. Reakcijska smjesa je ohlađena na -15 °C i u nju je dodana otopina od 7 cm³ trifluoroctene kiseline (TFA) u 10 cm³ DCM-a, polako u malim obrocima. Reakcijska smjesa je miješana 90 minuta. Nakon završetka reakcije, otapalo i suvišak TFA su upareni pri sniženom tlaku, a zaostalom žućkastom ulju je dodano 10 cm³ EtOAc i ostavljeno na 4 °C u trajanju od 16 sati pri čemu se istaloži bijela krutina. Bijela krutina je odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku i isprana s 5 cm³ hladnog EtOAc. Produkt je identificiran kao čisti *endo*-**18** izomer (318 mg, 0,82 mmol, 42% iskorištenje). Matičnica sadrži smjesu *egzo* i *endo* produkta, ali nije dalje pročišćavana.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ /ppm: 8,30 (br s, 3H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,27-7,28 (m, 2H), 5,00 (t, ³J_{H-H} = 5,7 Hz, 1H), 3,72-3,75 (m, 1H), 3,62 (dd, ²J_{H-H} = 9,8 Hz, ³J_{H-H} = 2,0 Hz, 1H), 3,48 (d, ³J_{H-H} = 14,2 Hz, 1H), 3,38 (d, preklapa se s vodom iz DMSO- d₆), 1,84-1,95 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 2H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150.9 MHz) δ /ppm: 174,4; 158,3; 158,1; 131,8; 129,1; 128,7; 127,0; 118,2; 116,2; 85,2; 77,5; 52,6; 52,0; 40,8; 40,0; 28,0; 27,0.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3019 (N-H istezanje), 2892 (C-H istezanje), 1705 (C=O istezanje).

3.4.10. *Sinteza 1-((1,3-diokso-2-fenil-oktahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-4-il)-metil)-3-fenil-tiouree (19)*



U otopinu spoja **18** (349 mg, 0,93 mmol) u 20 cm³ DCM-a dodan je trietilamin (122 mg, 1,20 mmol), a zatim fenilizotiocijanat (148 mg, 1,10 mmol) i reakcija je miješana na sobnoj

temperaturi u trajanju od 18 sati. Nakon završetka reakcije, otapalo i hlapljive tvari su upareni pri sniženim tlakom. Preostala krutina je otopljena u 5 cm³ DCM-a i propuštena kroz kratku kolonu silikagela (9 g). Prva frakcija (fenilizotiocijanat) sakupljena je ispiranjem silikagela s DCM-om. Uspješno uklanjanje reaktanta sa silikagela je potvrđeno TLC analizom frakcija. Druga frakcija (produkt) je isprana s EtOAc-om sa silikagela. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Produkt **19** je izoliran kao bijela krutina (397 mg, 0,90 mmol, 96%).

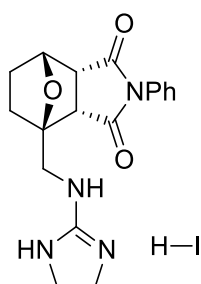
¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ /ppm: 9,73 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,51-7,54 (m, 4H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 4H), 7,09-7,11 (m, 1H), 4,94 (t, ³J_{H-H} = 5,7 Hz, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,06 (dd, ²J_{H-H} = 14,4 Hz, ³J_{H-H} = 5,0 Hz, 1H), 3,72 (ddd, ³J_{H-H} = 9,7 Hz, ³J_{H-H} = 6,2 Hz, ³J_{H-H} = 1,6 Hz), 3,48 (dd, ³J_{H-H} = 9,8 Hz, ³J_{H-H} = 2,0 Hz, 1H), 1,88-1,94 (m, 1H), 1,65-1,79 (m, 3H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150.9 MHz) δ /ppm: 181,3; 174,7; 174,5; 139,4; 131,9; 129,1; 128,6; 128,4; 127,0; 124,1; 122,7; 87,8; 77,0; 52,8; 52,3; 45,7; 27,9; 27,0.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3306 (N–H istežanje), 2959 (C–H istežanje), 1705 (C=O istežanje).

HRMS- MALDI-TOF/TOF nađeno: [M+H]⁺: 408.1380, izračunato za C₂₂H₂₁N₃O₃S, [M+H]⁺: 408.1382.

3.4.11. Sinteza 4-(((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amino)-metil)-2-fenil-heksahidro-1H-4,7-epoksi-izoindol-1,3-(2H)-dionijevog hidrojodida (**20**×HI)



Tikvica s okruglim dnom napunjena je s 5 cm³ tetrahidrofurana, spojem **19** (300 mg, 0,80 mmol), imidazolidin-2-iliden(metil)sulfonijevim jodidom (**TU3**, 235 mg, 0,96 mmol) i trietilaminom (82 mg, 0,81 mmol) i na tikvicu je stavljeno hladilo. Reakcijska smjesa je zagrijavana 18 sati na 55 °C uz miješanje. Nakon uparavanja otapala pri sniženom tlaku zaostane bijela krutina. Krutina je suspendirana u 5 cm³ vode, odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku i preostali materijal je ispran s 2×1 cm³ vode. Stajanjem na sobnoj temperaturi, iz vodene matičnice je istaložena bijela krutina, a nakon odvajanja krutine od vode vakuum

filtracijom na sinter-lijevku produkt je osušen na zraku. Krutina je identificirana kao **20**×HI (232 mg, 0,5 mmol, 62% iskorištenje).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ /ppm: dva NH signal su proširena između 8,64 i 7,48 ppm, 7,52 (t, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, 2H), 8,50 (t, ³J_{H-H} = 6,1 Hz, 1H), 7,46 (t, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (d, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, 2H), 4,96 (t, ³J_{H-H} = 5,7 Hz, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,61 (br s, 4H), 3,44 (d, ³J_{H-H} = 9,8 Hz, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,66-1,75 (m, 3H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150.9 MHz) δ /ppm: 174,6; 174,5; 131,8; 129,1; 128,7; 126,9; 87,2; 77,2; 52,4; 52,2; 44,3; 42,5; 28,0; 27,0.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3336 (N–H istezanje), 1710 (C=O istezanje), 1656 (C=O istezanje).

HRMS- MALDI-TOF/TOF nađeno: [M+H]⁺: 469.0730, izračunato za C₁₈H₂₁N₄O₃, [M+H]⁺: 469.0737.

3.5. Reakcije cikloadicije 2. Dio

Drugi skup reakcija provedenih s ciljem istraživanja utjecaja strukture gvanidina na cikloadiciju uključuje reakcije derivata furfuralgvanidina (**4(a-f)**×HPF₆) s dimetil-acetilendikarboksilatom (DMAD) (shema 14).

Opći postupak: u kivetu za mikrovalni reaktor dodano je 1 mmol gvanidinijeve soli na 1 cm³ acetonitrila i u otopinu je dodano 6 ekvivalenata DMAD-a. Kiveta je začepljena i reakcijska smjesa je, uz miješanje, grijana u mikrovalnom reaktoru 1 sat na 100 °C početne snage reaktora od 100 W. Po završetku reakcije, reakcijska smjesa je prebačena u okruglu tikvicu i produkt je pročišćen.

3.5.1. Sinteza 1,3-dimetil-2-((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabicyklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorfosfata (**21a**×HPF₆) i N-(8,8a-bis(metoksikarbonil)-1-metil-3,4,8,8a-tetrahidro-1H-4a,7-epoksikinazolin-2(7H)-iliden)metanamonijev heksafluorfosfata (**22a**×HPF₆)

Reakcijom svježe pripremljenog **4a**×HPF₆ (313 mg, 1,0 mmol) i DMAD-a (740 μl, 856 mg, 6,0 mmol) u 1 cm³ acetonitrila u zatvorenoj mikrovalnoj posudi uz zagrijavanje mikrovalovima (100 °C, 60 min) dobivena je svijetlo žućkastosmeđa smjesa. Nakon otparavanja hlapljivih tvari u uvjetima visokog vakuuma (*p* = 1-5 Pa), preostali viskozni materijal je izmućkan u dietil-eteru (4×2 cm³). Eterski sloj je odbačen, a preostali materijal je uparen do suhog. Sirovi produkt (485 mg) pretežno je željeni oksanorbornadien **21a**×HPF₆

koji sadrži oko 18 % njegovog cikličkog derivata **22a**×HPF₆ i oko 20 % DMAD-a, koji je zaostao u viskoznoj smjesi. Identifikacija spoja **21a**×HPF₆ je provedena u reakcijskoj smjesi, a čisti produkt nije izoliran. Sirova reakcijska smjesa je propuštena preko kratke kolone silikagela (7,5 g) i eluirana prvo s petrol-eterom : EtOAc = 1 : 1 (50 cm³), a zatim s EtOAc (50 cm³). Druga frakcija je uparena dajući 175 mg sirovog crvenkasto-žutog produkta u koji je dodan 1 cm³ CH₂Cl₂. Istaložena prljavo bijela sol je identificirana kao čisti **22a**×HPF₆ (64 mg, 0.14 mmol, 14 %).

21a×HPF₆: (iz sirove reakcijske smjese) ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ/ppm: 2,72 (d, 6H, ³J_{HH} = 4,5 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,04 (d, 2H, ³J_{HH} = 6,0 Hz); 5,75 (s, 1H, ³J_{HH} = 1,9 Hz); 7,23 (d, 1H, ³J_{HH} = 5,2 Hz), 7,35-7,37 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5,2 Hz, ³J_{HH} = 1,8 Hz), 7,45-7,60 (m, 3H).

22a×HPF₆: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ/ppm: 7,45-7,60 (m, 3H) ; 6,94 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 5,6 Hz, ³J_{H-H} = 1,7 Hz); 6,25 (d, 1H, ³J_{H-H} = 5,6 Hz); 5,43 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 4,4 Hz, ³J_{H-H} = 1,7 Hz); 3,87 (d, 1H, ³J_{H-H} = 14,7 Hz); 3,73 (d, 1H, ³J_{H-H} = 4,4 Hz); 3,70 (d, 1H, ³J_{H-H} = 14,7 Hz); 3,68 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 2,80 (s, 3H).

22a×HPF₆: ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) δ/ppm: 168,7; 167,6; 151,9; 140,9; 131,7; 86,2; 79,1; 74,2; 57,7; 53,8; 52,0; 37,8; 35,4; 28,4.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3423 (N–H istezanje), 1745 (C=O istezanje), 1614 (C=N asim. istezanje), 828 (P–F istezanje).

Talište/ °C: 188–189 (raspadanje).

HRMS- Q-TOF nađeno: [MH]⁺: 310,1404, izračunato za [C₁₄H₂₀N₃O₅]⁺, [MH]⁺: 310,1397

3.5.2. Sinteza N-(-8,8a-bis-(metoksikarbonil)-1-metil-heksahidro-1H-4a,7-epoksi-kinazolin-2(5H)-iliden)-metanamonijevog heksafluorfosfata (**24a**×HPF₆)

U 10 cm³ metanola dodano je 94 mg spoja **22a**×HPF₆ (0,21 mmol) i 50 mg Pd/C 10 % i reakcijska smjesa je miješana 18 sati na sobnoj temperaturi u atmosferi vodika (p= 1 atm). Po završetku, smjesa je propuštena preko kratke kolone Celita uz dodatno ispiranje s 2×10 cm³ metanola. Nakon uparavanja organskog eluata pri sniženom tlaku zaostane bijela krutina identificirana kao **24a**×HPF₆, (93 mg, 98 % prinosa).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ/ppm: 8,38 (br s, 1H), 7,68 (br s, 1H), 4,81 (t, ³J_{H-H} = 5,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (d, ²J_{H-H} = 14,6 Hz), 3,53 (d, ³J_{H-H} = 5,1 Hz, 1H), 3,49

(d, $^2J_{H-H} = 14,6$ Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,59 (pseudo t, $^3J_{H-H} = 7,8$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150,9 MHz) δ/ppm : 168,5, 168,1, 152,0, 84,8, 78,0, 75,2, 57,8, 53,8, 51,9, 40,0, 33,7, 29,1, 28,4, 24,8

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3427 (N–H istezanje), 1743 (C=O istezanje), 1613 (C=O istezanje), 834 (P–F istezanje)

3.5.3. Sinteza 1,3-diizopropil-2-((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabicyklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorofosfata (**21b**×HPF₆)

Reakcijom **4b**×HPF₆ (228 mg, 0,62 mmol) i DMAD-a (455 μl , 626 mg, 3,7 mmol) u 0,62 cm^3 acetonitrila u zatvorenoj mikrovalnoj posudi uz zagrijavanje mikrovalovima (100 °C, 60 min) dobivena je svjetlo crvenkastosmeđa smjesa. Nakon uklanjanja hlapljivog materijala, zaostala je staklasta crvenkasto-smeđa krutina. Prema ^1H i ^{13}C NMR podacima, smjesa sirovog produkta identificirana je kao ciljani oksanorbornadien **21b**×HPF₆ koji sadrži oko 10 % neizreagirano DMAD-a. Brza filtracija smjese preko kratke kolone silikagela kako je opisano za spoj **21a**×HPF₆, nije bitno promijenila sastav smjese niti je dovela do nastajanja produkta unutar molekulske ciklizacije.

21b×HPF₆: (kontaminirano s DMAD-om; $\delta = 3,81$ ppm)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ/ppm : 7,50 (t, $^3J_{H-H} = 5,9$ Hz, 1H) ; 7,36 (dd, $^3J_{H-H} = 5,2$ Hz, $^3J_{H-H} = 1,6$ Hz, 1H); 7,23 (d, $^3J_{H-H} = 5,2$ Hz, 1H); 7,04 (d, $^3J_{H-H} = 8,1$ Hz, 2H); 5,77 (d, $^3J_{H-H} = 1,6$ Hz, 1H); 4,10 – 4,21 (dd, $^3J_{H-H} = 15,8$ Hz, $^3J_{H-H} = 6,9$ Hz, 1H); 4,00 – 4,10 (dd, $^3J_{H-H} = 15,8$

Hz, $^3J_{H-H} = 5,4$ Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 1,13 (pseudo triplet, $3J_{HH} = 5,9$ Hz, 12H). Signali izopropila –CH(CH₃)₂ nalaze se na 3,70–3,85 ppm i preklapaju se sa singletima metil estera iz **21b**×HPF₆ i iz kontaminacije DMAD-a.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150,9 MHz) δ/ppm : 163,5; 162,6; 154,0; 151,3; 145,4; 143,0; 96,6; 83,5; 54,9; 52,5; 52,4; 43,8; 22,2. Signali za CH₃ skupine DMAD-a nalaze se na 53,9 dok su signali za dva kvaterna C atoma skriveni u pozadinskom šumu.

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3402 (N–H istezanje), 1715 (C=O istezanje), 1622 (C=N asim. istezanje), 827 (P–F istezanje).

HRMS- Q-TOF nađeno: $[\text{MH}]^+$: 366,2031, izračunato za $[\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5]^+$, $[\text{MH}]^+$: 366,2023.

3.5.4. Sinteza 1,3-diizopropil-2-((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabicyklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorofosfata (22b**×HPF₆)**

U kivetu za mikrovalni reaktor je dodan **4b**×HPF₆ (369 mg, 1,0 mmol), DMAD-a (740 µL, 856 mg, 6,0 mmol) i 1 cm³ acetonitrila. Kiveta je začepljena i reakcijska smjesa je grijana mikrovalovima na 100 °C u trajanju 1 sat. Po završetku reakcije, otapalo je upareno i zaostalo viskozno ulje je isprano s 4×3 cm³ dietil-etera. U sirovoj reakcijskoj smjesi je dominantno prisutan **21b**×HPF₆ uz približno 10 % neizreagiranog DMAD-a i nešto polimernog materijala. Iskorištenje reakcije korištenjem internog standarda (1,4-dimetoksi-benzena) u ¹H-NMR spektru je određeno na 90+%. Ovako dobiveni sirovi produkt je otopljen u 5 cm³ acetonitrila i u otopinu je dodano 315 mg (1 mmol) *N,N',N''*-tris-(3-dimetilamino-propil)gvanidina. Reakcijska smjesa odmah poprime crvenkasto-smeđu boju. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 16 sati nakon čega je otapalo upareno, a zaostali materijal je propušten preko kratke kolone silikagela (7,5 g) korištenjem EtOAc-a (50 cm³) i acetonitrila (100 cm³) kao eluenta. Analizom frakcija je utvrđena prisutnost **22b**×HPF₆ u obje frakcije. Skupljene frakcije su uparene do suha i u crvenkasto-smeđi materijal je dodan EtOAc, nakon kratkog miješanja iz otopine taloži kristaliničan materijal. Ova otopina je ostavljena 18 sati na -20 °C nakon čega je istaložena krutina odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku i dobiveno je 312 mg (0,61 mmol, 61% prinos) spoja **22b**×HPF₆.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz) δ/ppm: 6,67 (br s, 1H), 6,98 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5,7 Hz, ³J_{HH} = 1,7 Hz), 6,14 (d, 1H, ³J_{HH} = 5,7 Hz), 5,19 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4,4 Hz ³J_{HH} = 1,7 Hz), 5,00 (br d, 1H, ³J_{HH} = 6,4 Hz), 4,08 (hep, 1H, ³J_{HH} = 7,0 Hz), 3,94 (d, 1H, ³J_{HH} = 14,7 Hz), 3,71–3,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (d, 1H, ³J_{HH} = 14,5 Hz), 3,51 (d, 1H, ³J_{HH} = 4,4 Hz) 3,66 (s, 3H), 1,57 (d, 3H, ³J_{HH} = 7,0 Hz), 1,40 (d, 3H, ³J_{HH} = 7,0 Hz), 1,33 (d, 3H, ³J_{HH} = 6,4 Hz), 1,30 (d, 3H, ³J_{HH} = 6,4 Hz),

¹³C-NMR (CD₃CN, 150,9 MHz) δ/ppm: 169,7; 168,5; 151,6; 143,2; 131,6; 88,4; 80,5; 77,3; 58,2; 55,5; 54,3; 52,8; 46,4; 38,5; 22,5; 22,5; 22,3; 19,7.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3327 (N–H istezanje), 1596 (C=O istezanje), 833 (P–F istezanje).

HRMS: C₁₈H₂₈N₃O₅ [MH]⁺: Izračunato: 366.2029, nađeno: 366.2038.

3.5.5. Sinteza N¹,N³-diizopropil-N²-((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabicyklo[2.2.1]heptan-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorofosfata (23b×HPF₆)

Sirovi produkt reakcije **21b**×HPF₆ (491 mg) dobiven kako je prethodno opisano hidrogeniran je korištenjem 203 mg Pd/C (10 %) u 15 cm³ EtOAc-a u atmosferi H₂ (*p* = 1 atm) na sobnoj temperaturi. Nakon miješanja u trajanju od 24 sata, smjesa je propuštena preko kratke kolone Celita i Celit je isprana s dodatnih 20 cm³ MeOH. Organska otapala su uparena pri sniženom tlaku, a sirovi produkt koji je sadržavao oko 10 % dimetil-sukcinata je kromatografirano. Prva frakcija je eluirana s petrol-eter : EtOAc = 1 : 1 (sukcinat). Hidrogenirani produkt **23b**×HPF₆ je sakupljen kao druga frakcija eluirana s EtOAc-om. Ciljana oksanorbornanska sol izolirana je kao bijeli viskozni materijal (366 mg, 0,71 mmol, 71 % prinosa nakon dva reakcijska koraka).

¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz) δ/ppm: 6,20 (t, 1H, ³J_{HH} = 5,6 Hz); 5,85-6,40 (preklopljena 2 NH signala: 6,11 (br s, 2H); 4,76 (t, 1H, ³J_{HH} = 5,2 Hz); 3,52-3,78 (m, 10H,); 3,41 (dd, 1H, ³J_{HH} = 11,8 Hz, ³J_{HH} = 5,2 Hz); 3,11 (dd, 1H, ³J_{HH} = 11,8 Hz, ³J_{HH} = 2,0 Hz); 1,68-1,84 (m, 1H), 1,90-2,15 (m, 2H); 1,50-1,64 (m, 1H); 1,21 (d, 12H, ³J_{HH} = 6,4 Hz).

¹³C-NMR (CD₃CN, 75,5 MHz) δ/ppm: 171,8; 171,7; 155,2; 89,8; 80,1; 52,6; 52,5; 49,9; 49,5; 45,5; 45,0; 28,1; 28,0; 22,7; 22,6.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3407 (N–H istezanje), 1738 (C=O istezanje), 1624 (C=N asim. istezanje), 826 (P–F istezanje).

HRMS- Q-TOF nađeno: [MH]⁺: 370,2345, izračunato za [C₁₈H₃₂N₃O₅]⁺, [MH]⁺: 370,2336.

3.5.6. Sinteza N-(1-izopropil-8,8a-bis-(metoksikarbonil)-heksahidro-1H-4a,7-epoksikinazolin-2-(5H)-ilidene)-propan-2-amonijev heksafluorofosfata (24b×HPF₆)

157 mg (0,31) **22b**×HPF₆ i 50 mg Pd/C 10 % je dodano u tikvicu s 10 cm³ metanola i provedena je reakcija redukcije u atmosferi vodika (*p* = 1 atm). Po završetku reakcije, smjesa je propuštena preko kratke kolone Celita i dodatno isprana s 2×10 cm³ metanola. Uparavanjem organskog otapala, zaostao je ciljani produkt **24b**×HPF₆ u obliku bijele krutine (156 mg, 0,30 mmol, 97% prinos).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ/ppm: 8,55 (br s, 1H), 5,60 (d, ³J_{HH} = 7,3 Hz, 1H), 4,77 (t, ³J_{HH} = 5,3 Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,53 (d, ³J_{HH} = 4,2 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,54 (d, ³J_{HH} = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,34 (d, ³J_{HH} = 6,9 Hz, 3H), 1,26 (d, ³J_{HH} = 6,6 Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150,9 MHz) δ /ppm: 168,9; 168,8; 150,9; 88,6; 78,5; 77,7; 58,9; 54,2; 54,2; 52,4; 45,7; 39,2; 29,9; 24,9; 24,8; 22,5; 22,5; 22,3; 19,6.

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3420 (N–H istezanje), 1602 (C=O istezanje), 833 (P–F istezanje).

3.5.7. *Sinteza N^1, N^3 -etan-1,2-diil- N^2 -((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabicyklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)gvanidinijevog heksafluorofosfata ($21\text{c} \times \text{HPF}_6$) i 9,9a-bis(metoksikarbonil)-2,4,5,8,9,9a-heksahidro-1H-5a,8-epoksiimidazol[1,2-a]kinazolin-3-ijevog heksafluorofosfata ($22\text{c} \times \text{HPF}_6$)*

Reakcijom $4\text{c} \times \text{HPF}_6$ (156 mg, 0,5 mmol) i DMAD-a (427 mg, 3,0 mmol) u 0,5 cm^3 acetonitrila u zatvorenoj mikrovalnoj posudi uz zagrijavanje mikrovalovima (100 °C, 60 min) dobivena je smeđa smjesa. Acetonitril je uparen pri sniženom tlaku, a sirova reakcijska smjesa je isprana najprije s 3×5 cm^3 Et₂O, a zatim s 2×5 cm^3 EtOAc. Nakon dodavanja 3 cm^3 MeOH, iz preostalog materijala taloži bijela krutina. Metanolni sloj je odvojen vakuum flitracijom na sinter-lijevku dajući 57 mg $22\text{c} \times \text{HPF}_6$. Iz matičnice, hlađenjem na –20 °C tijekom 24 sata, dodatno je istaloženo 100 mg $22\text{c} \times \text{HPF}_6$. Ukupna izolirana masa bila je 157 mg, 0,35 mmol, uz 70 %-tni prinos. ^1H NMR spektar $21\text{c} \times \text{HPF}_6$ određen je iz sirove reakcijske smjese prije taloženja s metanolom i kontaminiran je prvenstveno s $22\text{c} \times \text{HPF}_6$.

$21\text{c} \times \text{HPF}_6$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ /ppm: 8,33 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6,1$ Hz) ; 7,38 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5,2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz); 7,18 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5,2$ Hz); 5,78 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz); 4,05 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15,1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz); 4,00 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15,1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,9$ Hz); 3,75 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,59 (s, 4H). Dva NH protona su jako proširena i skrivena u pozadini.

9,10-dikarbometoksi-14-oksa-3,6,8-triazatetraciklo[9.2.1.01,9.03,7]tetradec-12-en-7-ilij heksafluorofosfat ($22\text{c} \times \text{HPF}_6$)

$22\text{c} \times \text{HPF}_6$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ /ppm: 9,00 (s, 1H) ; 8,30 (s, 1H); 6,91 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5,6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1,7$ Hz); 6,28 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5,7$ Hz); 5,31 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4,4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1,7$ Hz); 3,91-3,96 (m, 1H); 3,91 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 14,9$ Hz); 3,78 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 14,5$ Hz); 3,78 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz); 3,54–3,69 preklapanje višestrukih signala (s, 3H, OCH₃, s, 3H, OCH₃, m, 3H etano most);.

$22\text{c} \times \text{HPF}_6$: $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150,9 MHz) δ /ppm: 168,6; 167,0; 153,5; 140,0; 132,1; 86,4; 79,6; 69,3; 55,7; 53,7; 51,9; 46,1; 40,5; 38,4.

FTIR-ATR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3403 (N–H istezanje), 1720 (C=O istezanje), 1675 (C=N asim. istezanje), 830 (P–F istezanje).

Talište/ °C: 183–184 (raspadanje).

HRMS-MALDI-TOF/TOF nađeno: $[\text{M}]^+$: 453,0902, izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$, $[\text{M}]^+$: 453,0888.

3.5.8. *Sinteza N^2 -((2,3-dimetoksikarbonil-7-oksabiciklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil)- N^1, N^3 -propan-1,3-diil)gvandinijevog heksafluorofsfata ($21\text{d} \times \text{HPF}_6$) i 10,11-dikarbometoksi-15-oksa-3,7,9-triazatetraciklo[10.2.1.0^{1,10}.0^{3,8}]pentadec-13-en-8-ilijevog heksafluorofsfata ($22\text{d} \times \text{HPF}_6$)*

Reakcijom soli $4\text{d} \times \text{HPF}_6$ (356 mg, 1,1 mmol) i DMAD-a (957 mg, 6,7 mmol) u 1,1 cm³ acetonitrila u zatvorenoj mikrovalnoj posudi uz zagrijavanje mikrovalovima (100 °C, 60 min) dobivena je smeđa smjesa. Sirova reakcijska smjesa je isprana s Et₂O (3×7 cm³) i preostalo smečkasto ulje je otopljeno u maloj količini EtOAc-a i propušteno preko kratke kolone silikagela (9 g). Prva frakcija je sakupljena eluiranjem s 25 cm³ EtOAc-a, a frakcija je sadržavala DMAD i male količine $21\text{d} \times \text{HPF}_6$, druga frakcija je sakupljena ispiranjem s EtOH-om (40 cm³). Nakon uparavanja otapala (EtOH frakcija) pri sniženom tlaku, 398 mg dobivenog produkta identificirano je kao $22\text{d} \times \text{HPF}_6$ s manjim udjelima neidentificiranih nečistoća i EtOH-a prisutnim u ¹H-NMR spektru. Pokušaji dodatnog pročišćavanja spoja nisu uspjeli.

Pridruživanje kemijskih pomaka signala pretpostavljenoj strukturi soli $22\text{d} \times \text{HPF}_6$ nije bilo u potpunosti moguće zbog izraženog preklapanja signala. Međutim, signali u rasponu od 4,0 – 8,5 ppm nedvojbeno potvrđuju policikličku strukturu i odsutnost oksanorbordiadienske soli $21\text{d} \times \text{HPF}_6$. Produkt je pročišćen i potpuno opisan u svom hidrogeniranom obliku (vidi podatke za $24\text{d} \times \text{HPF}_6$).

3.5.9. *Sinteza 10,11-dikarbometoksi-15-oksa-3,7,9-triazatetraciklo[10.2.1.0^{1,10}.0^{3,8}]pentadec-13-en-8-ilijevog heksafluorofsfata ($24\text{d} \times \text{HPF}_6$)*

Onečišćenom uzorku spoja $22\text{d} \times \text{HPF}_6$ iz prethodne reakcije (398 mg) dodani su MeOH (10 cm³) i Pd/C 10 % (145 mg) i smjesa je reducirana u atmosferi vodika (1 atm) na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati. Sirova reakcijska smjesa je propuštena preko kratke kolone Celita i dodatno isprana s MeOH-om (40 cm³). Nakon uparavanja otapala pri sniženom tlaku, zaostalo je žuto ulje (399 mg) u koje je dodano 3 cm³ EtOAc-a. Organski sloj je odvojen od

neotopljenog materijala, policikličke soli **24d**×HPF₆. Stajanjem matičnice na 4 °C kristalizira dodatna količina **24d**×HPF₆ u obliku prikladnom za određivanje kristalne strukture. Ukupna masa izoliranog **24d**×HPF₆ je 337 mg (0,72 mmol, 65% ukupno iskorištenje kroz dva reakcijska koraka).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ /ppm: 7,98 (br s, 2H) ; 3,78 (s, 3H, OCH₃); 4,84 (t, 1H, ³J_{HH} = 5,3 Hz); 3,57-3,70 (m, 5H); 3,54 (d, 1H, ³J_{HH} = 14,5 Hz); 3,44 (d, 1H, ³J_{HH} = 14,5 Hz); 3,11 – 3,33 (m, 3H); 1,95-2,10 (m, 1H), 2,21 – 2,36 (m, 1H); 1,74-1,95 (m, 1H); 1,45-1,67 (m, 2H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75,5 MHz) δ /ppm: 168,5; 167,9, 149,4; 84,5; 78,3; 74,3; 57,3; 53,9; 52,0; 43,0; 39,1; 38,0; 29,4; 24,8; 20,1.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3406 (N–H istezanje), 1734 (C=O istezanje), 1613 (C=N asim. istezanje), 830 (P–F istezanje).

Talište/ °C: 195–197.

HRMS-MALDI-TOF/TOF nađeno: [M]⁺: 469,1200, izračunato za C₁₅H₂₂F₆N₃O₅P, [M]⁺: 469,1201.

3.5.10. *Sinteza N¹-[(2,3-dikarbometoksi-7-oksabiciklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-il)metil]-N²-fenil-N³-propilgvanidinijev heksafluorofosfat (**21e**×HPF₆) i 6,7-dikarbometoksi-5-fenil-4-propilamino-11-oksa-3,5-diazatriciklo[6.2.1.0^{1,6}]undec-9-en-4-ilijevog heksafluorofosfata (**22e**×HPF₆)*

Reakcijom **4e**×HPF₆ (409 mg, 1,0 mmol) i DMAD-a (750 µl, 870 mg, 6,0 mmol) u 1,0 cm³ acetonitrila u zatvorenoj mikrovalnoj posudi u uvjetima mikrovalnog zagrijavanja (100 °C, 60 min) dobivena je svjetlo smečkasta smjesa. Nakon uklanjanja hlapljivog materijala pod visokim vakuumom ($p = 1-4$ Pa), zaostali viskozni materijal ispran je s 3×3 cm³ dietil-etera. Eterski slojevi su uklonjeni, a preostali materijal je osušen pod vakuumom. Prema ¹H i ¹³C NMR podacima, smjesa sirovog produkta (654 mg) identificirana je kao ciljna oksanorbornadienska sol **21e**×HPF₆ koja sadrži oko 7 % cikliziranog produkta **22e**×HPF₆ i nešto neizreagirano DMAD-a. Sirova reakcijska smjesa je propuštena kroz kratki stupac silikagela (7,5 g) i eluirana je najprije smjesom petrol-eter : etil acetat = 1 : 1 (50 cm³), zatim s EtOAc-om (50 cm³) i na kraju s etanolom (50 cm³). Frakcije etil acetata i etanola sadržavale su isti produkt (prema ¹H NMR) koji odgovara cikličkoj strukturi **22e**×HPF₆. Produkt je

kristaliziran iz smjese EtOAc/Et₂O dajući 184 mg (0,34 mmol, 34 %) bijele kristalne soli **22e**×HPF₆.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ/ppm: 8,62 (d, 1H, ³J_{HH} = 3,6 Hz) ; 7,53-7,60 (m, 3H); 7,39-7,42 (m, 1H); 7,14-7,17 (m, 1H); 6,95 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5,7 Hz, ³J_{HH} = 1,7 Hz); 6,79 (t, 1H, ³J_{HH} = 6,1 Hz); 6,30 (d, 1H, ³J_{HH} = 5,7 Hz); 5,24 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4,5 Hz, ³J_{HH} = 1,7 Hz); 4,16 (d, 1H, ³J_{HH} = 14,9 Hz); 3,88 (dd, 1H, ³J_{HH} = 14,9 Hz, ³J_{HH} = 4,0 Hz); 3,76 (s, 3H); 3,64 (d, 1H, ³J_{HH} = 4,5 Hz); 3,16 (s, 3H); 3,03-3,13 (m, 2H); 1,38-1,46 (m, 2H); 0,78 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,4 Hz).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) δ /ppm: 168,1; 167,7; 151,5; 141,7; 135,9; 132,0; 131,2; 130,7; 130,5; 130,1; 129,0; 86,7; 79,8; 74,4; 56,6; 53,7; 51,3; 42,8; 38,6; 21,5; 10,7.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3639 (N–H istezanje), 3570 (N–H istezanje), 1732 (C=O istezanje), 1626 (C=N asim. istezanje), 814 (P–F istezanje).

Talište/ °C: 129–131.

HRMS- Q-TOF nađeno: [MH]⁺: 400,1869, izračunato za [C₂₁H₂₆N₃O₅]⁺, [MH]⁺: 400,1867

3.5.11. *Sinteza N¹-[2,3-bis(metoksikarbonil)-7-oksabiciklo[2.2.1]heptan-1-il)metil]-N²-fenil-N³-propil-gvanidinijevog heksafluorofosfata (**23e**×HPF₆) i N-(8,8a-bis(metoksikarbonil)-1-fenilheksahidro-1H-4a,7-epoksikinazolin-2(5H)-iliden)propan-1-amonijevog heksafluorofosfat (**24e**×HPF₆)*

Reakcijom spoja **4e**×HPF₆ (406 mg, 1,0 mmol) i DMAD-a (737 μl, 855 mg, 6,0 mmol) u 1,0 cm³ acetonitrila u zatvorenoj mikrovalnoj posudi uz zagrijavanje mikrovalovima (100 °C, 60 min) dobivena je tamno žućkasta smjesa. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a DMAD je djelomično uklonjen pod visokim vakuumom. ¹H NMR spektar sirove reakcijske smjese pokazuje da je glavni produkt **21e**×HPF₆, onečišćen s oko 5% **22e**×HPF₆ i oko 2,6 mol-ekvivalenata DMAD-a koji su još prisutni u sirovom produktu. Sirova smjesa je reducirana 18 sati na sobnoj temperaturi u atmosferi vodika u 20 cm³ EtOAc-a i Pd-katalizatora (249 mg Pd/C 10 %). Reakcijska smjesa je propuštena preko kratke kolone Celita i dodatno je isprana s 20 cm³ MeOH. Otapala su uparena pri sniženom tlaku. Omjer **23e**×HPF₆ i **24e**×HPF₆ ostao je uglavnom nepromijenjen što je potvrđeno ¹H-NMR spektrom sirove reakcijske smjese. **23e**×HPF₆ je pročišćen kromatografijom na stupcu od 20 g silikagela, eluiran najprije smjesom petrol-eter : EtOAc = 1 : 2 (30 cm³), a zatim EtOAc-om (90 cm³). Na taj način je

dobiveno 350 mg (0,64 mmol) produkta **23e**×HPF₆ u obliku bijele krutine s ukupnim prinosom od 64% nakon dva reakcijska koraka.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ/ppm: 9,30 (br s, 1H); 7,95 (br s, 1H); 7,78 (br s, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 4,74 (t, 1H, ³J_{HH} = 5,2 Hz); 3,59 (s, 3H) 3,71 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,46 (dd, 1H, ³J_{HH} = 15,2 Hz, ³J_{HH} = 11,7 Hz); 3,18 (m, 2H); 3,12 (dd, 1H, ³J_{HH} = 11,9 Hz, ³J_{HH} = 5,2 Hz); 2,03 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,55 (m, 3H); 0,88 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,4 Hz).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) δ /ppm: 170,7; 170,5; 154,6; 136,4; 129,7; 126,1; 124,5; 124,0; 87,9; 77,9; 51,7; 51,6; 48,8; 48,6; 43,7; 43,4; 27,3; 27,1; 21,8; 11,1.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3390 (N–H istezanje), 1734 (C=O istezanje), 1644 (C=N asim. istezanje), 826 (P–F istezanje).

Talište/ °C: 141–142.

HRMS- Q-TOF utvrđeno: [MH]⁺: 404,2186, izračunato za [C₂₁H₃₀N₃O₅]⁺, [MH]⁺: 404,2185

3.5.12. Sinteza 7-dikarbometoksi-4-etilamino-5-(furan-2-il)metil-11-oksa-3,5-

diazatriciklo[6.2.1.01,6]undec-9-en-4-ilievogj heksafluorofosfata (22f)×HPF₆

Teflonska kiveta za visoki tlak napunjena je s **4f**×HPF₆ (172 mg, 0,44 mmol), DMAD-om (71 mg, 0,5 mmol) i DCM-om (1 cm³). Reakcijska smjesa je stavljena pod visoki tlak (5–7 kbar) 6 dana. Nakon što je reakcijsko otapalo otpareno, dva uzorka od 56 mg i 70 mg sirovog produkta su kromatografirana. Svaki uzorak je propušten preko kratke kolone silikagela (15 g, eluens EtOAc: EtOH = 3:1) i sakupljeno je 47 odnosno 56 mg produkta **22f**×HPF₆ u obliku solvata s EtOAc-om u omjeru 1:1. Ukupna izolirana masa produkta **22f**×HPF₆×EtOAc je 103 mg (0,16 mmol, 75 % prinos, ispravljeno za udio EtOAc-a prisutnog u strukturi). Dokaz da **22f**×HPF₆ kristalizira kao solvat s EtOAc-om dobiven je difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalu. Prikladni monokristalni uzorak produkta pripremljen je difuzijom para Et₂O u otopinu produkta u EtOAc.

¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz) δ/ppm: 7,53 (d, 1H, ³J_{HH} = 0,9 Hz); 7,00 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5,7 Hz, ³J_{HH} = 1,6 Hz); 6,70 (br s, 1H); 6,35–6,47 (m, 2H); 6,25 (br s, 1H); 6,14 (d, 1H, ³J_{HH} = 5,7 Hz); 5,22 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4,2 Hz, ³J_{HH} = 1,3 Hz); 4,85 (d, 2H, ³J_{HH} = 2,4 Hz); 4,06 (q, 2H, ³J_{HH} = 7,1 Hz); 3,99 (d, 1H, ³J_{HH} = 14,7 Hz); 3,60–3,85 (m, 4H); 3,68 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,18–3,32 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,16–1,26 (m, 6H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 75,5 MHz) δ/ppm: 171,7; 169,6; 168,4; 152,6; 148,6; 144,7; 143,0; 132,1; 111,8; 111,0; 87,3; 80,9; 75,9; 61,0; 58,7; 54,6; 53,0; 46,1; 39,2; 38,2; 21,2; 14,5; 14,0.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3415 (N–H istezanje), 1743 (C=O istezanje), 1626 (C=N asim. istezanje), 827 (P–F istezanje)

Talište/°C: 55 (otapanje u EtOAc prisutnom kao kristalnom otapalu).

HRMS- Q-TOF nađeno: [MH]⁺: 390,1669, izračunato za [C₁₉H₂₄N₃O₆]⁺, [MH]⁺: 390,1665.

3.5.13. Sinteza N¹,N²-bis([2,3-bis(metoksikarbonil)-7-oksabicyklo[2.2.1]heptan-1-il)metil])-N³-etil-gvanidinijevog heksafluorofosfata (25×HPF₆)

U kivetu za mikrovalni reaktor je dodano 197 mg (0,50 mmol) spoja **4f**×HPF₆, 426 mg (2,99 mmol) DMAD-a i 0,5 cm³ acetonitrila. Kiveta je začepljena i reakcijska smjesa je grijana u mikrovalnom reaktoru uz miješanje na 100 °C u trajanju od 1 sat (inicijalne snage reaktora *P* = 150 W). Po završetku reakcije reakcijska smjesa je prebačena u tikvicu i isprana s 3×4 cm³ Et₂O. Zaostalo ulje je upareno do suha pri sniženom tlaku. Dobiveno je 331 mg oker krutine koja je otopljena u 10 cm³ metanola i u otopinu je dodano 109 mg Pd/C 10 %. Sirova reakcijska smjesa je reducirana u atmosferi vodika (*p* = 1 atm) u trajanju od 18 sati. Nakon redukcije, smjesa je propuštena preko kratke kolone Celita te je Celit dodatno ispran s 3×10 cm³ metanola. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a zaostala krutina (307 mg) je pročišćena na koloni. Za to je upotrijebljeno 15 g silikagela, a kao eluens korištena je smjesa EtOAc:etanol= 2:1. Produkt **25**×HPF₆ je izoliran kao bijela krutina mase 176 mg (0,26 mmol), u iskorištenju od 52% kroz dva reakcijska koraka.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ /ppm: 7,53 (br s, 2H), 7,35 (dt, ³J_{H-H} = 16,9 Hz, ³J_{H-H} = 5,5 Hz, 1H), 4,69 (t, ³J_{H-H} = 5,3 Hz, 2H), 3,69-3,62 (m, 4 H), 3,59 (br s, 12 H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,24-3,19 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,57- 1,51 (m, 2H), 1,11 (dt, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, ³J_{H-H} = 1,2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) δ /ppm: 170,5; 170,5; 170,4; 155,5; 155,4; 87,8; 87,7; 77,8; 51,7; 51,6; 51,5; 48,7; 48,6; 48,3; 48,2; 43,1; 42,9; 40,0; 36,5; 36,4; 27,1; 27,9; 26,9; 14,1.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 3320 (N–H istezanje), 2957 (C–H istezanje), 1634 (C=O istezanje).

3.6. Aza-Michalelove reakcije

Opći postupak za reakciju furfuralgvanidinijevih halogenida s DMAD-om (slika 25): 1 mol-ekvivalent gvanidinijeve soli izvagan je u kiveti za mikrovalnu sintezu, dodan je 1 cm³ acetonitrila na 1 mmol gvanidinijeve soli i kratko promiješano. Ovoj smjesi je dodano 2 mol-ekvivalenta DMAD-a i kiveta je začepljena. Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 48 sati ili na 100 °C 1 sat.

3.6.1. Sinteza (2Z)-metil 2-((Z)-3-((furan-2-il)metil)-1-izopropil-2-(izopropilimino)-5-oksoimidazolidin-4-iliden)acetata (Z-28) i (2E)-metil 2-((Z)-3-((furan-2-il)metil)-1-izopropil-2-(izopropilimino)-5-oksoimidazolidin-4-iliden)acetata (E-28)

Reakcijom **4b**×HCl (260 mg, 1,0 mmol) i DMAD-a (0,250 cm³, 290 mg, 2,0 mmol) u 1 cm³ acetonitrila u zatvorenoj mikrovalnoj kiveti uz zagrijavanje mikrovalovima (100 °C, 1 sat) dobivena je crvenkasto-smeđa smjesa. Otapalo sirove reakcijske smjese je uparena pri sniženim tlakom i propuštena kroz kratku kolonu silikagela (9 g) korištenjem EtOAc-a kao eluensa. Sakupljeni sirovi materijal (325 mg) ponovno je kromatografiran upotrebom smjese petrol-eter : EtOAc = 2 : 1. Tri glavne frakcije su odvojene. Prva frakcija (R_f = 0,69) identificirana je kao produkt Z-28 (71 mg, 0,21 mmol, 21 %). Druga frakcija (R_f = 0,56) odgovara 2-klorfumaratu (**26**, 76 mg, 43 %). Treća frakcija (R_f = 0,45) sadrži produkt E-28 (33 mg, 0,10 mmol, 10 %). Preostali materijal je eluiran ili s EtOAc-om ili s MeOH-om i sadržavao je smjesu različitih spojeva čiju strukturu nismo mogli identificirati. Produkti Z-28 i E-28 prekristalizirani su iz *n*-heksana dajući dovoljno čiste bijele kristalne produkte prikladne za određivanje kristalne strukture rendgenskim zrakama.

Z-28: ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 7,27 (d, 1H, ³J_{H-H} = 1,9 Hz) ; 6,24-6,25 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3,2 Hz, ³J_{H-H} = 1,9 Hz); 6,06 (d, 1H, ³J_{H-H} = 3,2 Hz); 5,72 (s, 1H); 5,39 (s, 2H); 4,53 (hep, 1H, ³J_{H-H} = 6,9 Hz); 4,21 (hep, 1H, ³J_{H-H} = 6,1 Hz); 3,74 (s, 3H); 1,42 (d, 6H, ³J_{H-H} = 6,9 Hz); 1,22 (d, 6H, ³J_{H-H} = 6,1 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75,5 MHz) δ /ppm: 166,2; 1631; 149,6; 142,7; 141,1; 138,6; 110,2; 109,1; 93,4; 51,8; 47,4; 45,5; 43,3; 25,2; 19,4.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 2966 (C-H istezanje), 1736 (C=O istezanje), 1690 (C=N asim. istezanje), 1634 (C=N asim. istezanje).

Talište/ °C: 57–59.

HRMS- Q-TOF nađeno: $[MH]^+$: 334,1777, izračunato za $[C_{17}H_{24}N_3O_4]^+$, $[MH]^+$: 334,1761
E-28: 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ /ppm: 7,38 (br s, 1H) ; 6,33-6,35 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 3,1$ Hz, $^3J_{H-H} = 1,9$ Hz); 6,23 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 3,1$ Hz); 5,35 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 4,53 (hep, 1H, $^3J_{H-H} = 6,8$ Hz); 4,18 (hep, 1H, $^3J_{H-H} = 6,1$ Hz); 3,77 (s, 3H); 1,43 (d, 6H, $^3J_{H-H} = 6,8$ Hz); 1,18 (d, 6H, $^3J_{H-H} = 6,1$ Hz).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75,5 MHz) δ /ppm: 165,9; 160,2; 148,9; 142,8; 140,2; 136,2; 110,7; 108,3; 95,4, 52,2; 46,4; 45,2; 42,2; 25,8; 19,5.

FTIR-ATR ν_{max}/cm^{-1} : 2970 (C-H istezanje), 1748 (C=O istezanje), 1688 (C=N asim. istezanje), 1632 (C=N asim. istezanje).

Talište/ °C: 67-68.

HRMS- Q-TOF nađeno: $[MH]^+$: 334,1777, izračunato za $[C_{17}H_{24}N_3O_4]^+$, $[MH]^+$: 334,1761

3.6.2. *Sinteza (2Z)-metil 2-(1-((furan-2-il)metil)-1,2,5,6-tetrahidro-2-okso-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-iliden)acetata (Z-29), metil 8-((furan-2-il)metil)-2,3,5,8-tetrahidro-5-oksoimidazo[1,2-a]pirimidin-7-karboksilata (30) i metil 8-((furan-2-il)metil)-2,3,7,8-tetrahidro-7-oksoimidazo[1,2-a]pirimidin-5-karboksilata (31)*

Reakcijom **4c**×HI (293 mg, 1,0 mmol) i DMAD-a (0,260 cm³, 302 mg, 2,1 mmol) u 1 cm³ acetonitrila tijekom 48 sati dobivena je tamno crvenkasto-smeđa smjesa koja pokazuje tri dominantne točke na TLC-u (EtOAc kao eluens). Reakcijska smjesa je uparena, prebačena na kratki stupac silikagela i eluirana *n*-heksanom (eluiraju jodfumarat **27**, prva točka, F1 (202 mg, 0,75 mmol, 75 %)). Druga frakcija (F2, 180 mg, 0,65 mmol, 65 %) eluirana je EtOAc-om. Ova frakcija pokazuje dvije točke, dok GC-MS analiza ukazuje na mješavinu tri komponente iste molekulske mase. Treća frakcija je eluirana etanolom i sadrži nešto neizreagiranog gvanidina kontaminiranog neidentificiranim polimernim materijalom (F3, 56 mg). Ova brza filtracija preko SiO₂ omogućila je grubo odvajanje komponenata, kao i uklanjanje polimera nastalog tijekom reakcije. Frakcija F2 je ponovno kromatografirana na većem stupcu silikagela (cca. 20 g) koristeći etil acetat kao eluens. Ovom kromatografijom je uspješno razdvojen derivat triazabicikloktana *Z-29* (58 mg, 0,21 mmol, 21 %) od smjese dviju ostalih komponenti koje eluiraju zajedno (107 mg). Ove potonje komponente su identificirane kao derivati triazabiciklononana **30** i **31** na temelju usporedbe eksperimentalnih i izračunatih NMR podataka. Mješavina spojeva **30** i **31** još uvijek je bila kontaminirana s oko 10 % neidentificiranog materijala.

Z-29: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 7,36 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 1,9$ Hz); 6,39 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 3,0$ Hz); 6,28-6,34 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 3,0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1,9$ Hz); 5,58 (s, 1H); 4,84 (s, 2H); 4,12-4,30 (m, 4H); 3,71 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ /ppm: 166,0; 155,0; 148,0; 143,0; 137,1; 110,7; 109,7; 89,8; 57,3; 51,5; 48,2; 37,0.

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2952 (C–H istezanje), 1749 (C=O istezanje), 1692 (C=N asim. istezanje), 1634 (C=N asim. istezanje).

Talište/ $^{\circ}\text{C}$: 119–121.

HRMS- Q-TOF utvrđeno: $[\text{MH}]^+$: 276,0985, izračunato za $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4]^+$, $[\text{MH}]^+$: 276,0979.

30: (identificirano u smjesi s približno 22 % spoja **31**) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 7,34 (br.s., 1H) ; 6,29-6,31 (m, 1H); 6,26 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 3,0$ Hz); 5,82 (s, 1H); 5,34 (s, 2H); 3,90-3,96 i 3,98-4,05 (m, 2H + m, 2H); 3,87 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150,9 MHz) δ /ppm: 162,3; 159,4; 152,3; 149,5; 143,3; 143,1; 110,5; 109,6; 104,7; 53,5; 50,2; 45,1; 42,5.

31: (identificirano u smjesi s približno 78 % od **30**) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 7,33 (br.s., 1H) ; 6,38 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 3,0$ Hz); 6,29-6,30 (m, 1H); 6,02 (s, 1H); 5,08 (s, 2H); 3,94 i 4,28 (t, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 9,7$ Hz + t, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 9,1$ Hz); 3,88 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150,9 MHz) δ /ppm: 161,9; 161,6; 152,8; 149,7; 142,2; 139,7; 110,5; 109,4; 101,5; 53,5; 51,5; 50,1; 38,8.

3.6.3. Sinteza (2Z)-metil 2-(1-((furan-2-il)metil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-oksoimidazo[1,2-a]pirimidin-3(5H)-iliden)acetata (Z-32) i (2Z)-metil 2-(1-((furan-2-il)metil)-6,7-dihidro-3-oksoimidazo[1,2-a]pirimidin-2(1H,3H,5H)-iliden)acetata (Z-33)

Reakcija soli **4d**×HI (154 mg, 0,5 mmol) i DMAD-a (0,123 cm^3 , 142 mg, 1,0 mmol) u 0,5 cm^3 acetonitrila provedena je u zatvorenoj mikrovalnoj posudi tijekom 48 sati. Produkti su pročišćeni kromatografijom na stupcu preko silikagela (45 g) upotrebom EtOAc : petrol-etera 2 : 1 kao eluensa. Ukupna masa dva produkta je 43 mg (0,15 mmol, 30 % prinosa). $^1\text{H-NMR}$ sirove reakcijske smjese pokazuje omjere spojeva **Z-32** : **Z-33** od 0,6:1. Praktički isti omjer je dobiven ako je reakcija zagrijavana u MW reaktoru na 100 $^{\circ}\text{C}$ 1 sat (0,5 : 1) ili miješana 336 sati (0,4 : 1), što ukazuje na odsutnost interkonverzije između produkata.

Dodatno pročišćavanje izvedeno je selektivnom kristalizacijom kromatografirane smjese produkata iz *n*-heksana. U 132 mg kromatografirane smjese produkata dodano je 10 cm³ heksana, zagrijano do vrenja i dok je bilo vruće odvojeno od neotopljenog materijala. Heksanska matičnica je ostavljena na sobnoj temperaturi, a stajanjem je 61 mg (0,11 mmol, 21 %) produkta **Z-32** kristaliziralo iz otopine. ¹H-NMR neotopljenog materijala od zagrijavanja *n*-heksana (27 mg) pokazuje prisutnost 0,1:1 omjera **Z-32** : **Z-33** uz prisustvo manje količine neidentificiranih nečistoća. Druga kristalizacija na 4 °C iz ove smjese je dala 24 mg (0,04 mmol, 8%) spoja **Z-33**. Preostala heksanska matičnica dala je 18 mg 0,8:1 smjese **Z-32** : **Z-33** uz male količine dodatnih neidentificiranih nečistoća.

Z-32: ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 7,28 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, ³J_{H-H} = 0,7 Hz,) ; 6,25 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3,3 Hz, ³J_{H-H} = 1,8 Hz,); 6,14 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3,2 Hz, ³J_{H-H} = 0,6 Hz,); 5,74 (s, 1H,); 5,48 (s, 2H,); 3,73 (s, 3H,); 3,68-3,71 (m, 2H,); 3,66 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5,6 Hz,); 1,87-1,92 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150,9 MHz) δ /ppm: 166,0; 161,8; 150,0; 145,1; 142,5; 137,2; 110,2; 109,0; 93,3; 51,8; 44,7; 39,1; 38,4; 20,4.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 2954 (C–H istezanje), 1742 (C=O istezanje), 1693 (C=N asim. istezanje), 1641 (C=N asim. istezanje).

Talište/ °C: 105–107.

Z-33: ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 7,33 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, ³J_{H-H} = 0,7 Hz) ; 6,33 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3,3 Hz, ³J_{H-H} = 0,6 Hz); 6,29 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 3,2 Hz, ³J_{H-H} = 1,8 Hz); 5,68 (s, 1H, CH); 4,78 (s, 2H); 4,14 (pseudo t, 2H, ³J_{H-H} = 6,1 Hz); 3,71 (s, 3H); 3,58 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 5,7 Hz, ³J_{H-H} = 5,5 Hz); 1,91-1,96 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150,9 MHz) δ /ppm: 165,9; 162,3; 148,9; 144,4; 142,5; 138,3; 110,6; 109,1; 91,5; 51,7; 44,6; 43,6; 35,6; 21,7.

FTIR-ATR ν_{max}/cm⁻¹: 2954 (C–H istezanje), 1748 (C=O istezanje), 1692 (C=N asim. istezanje), 1649 (C=N asim. istezanje).

Talište/ °C: 134–136.

HRMS- Q-TOF utvrđeno: [MH]⁺: 290,1144, izračunato za [C₁₄H₁₆N₃O₄]⁺, [MH]⁺: 290,1135.

3.7. Ispitivanje reakcija kokatalize i katalize

3.7.1. Opći postupak za (S)-prolinom kataliziranu aldolnu reakciju

Kod ispitivanja utjecaja kokatalizatora (slika 31, poglavlje 4.4.1.) za (S)-prolinom kataliziranu aldolnu reakciju korištene su dvije metode:

Metoda 1: reakcije bez upotrebe otapala (cikloheksanon je reaktant i otapalo u reakciji) - u kivetu za mikrovalni reaktor dodani su benzaldehid (0,4 mmol), (S)-prolin (7 mg, 0,06 mmol, 15 mol%), kokatalizator (0,04 mmol, 10 mol%) i svježe predestilirani cikloheksanon (414 μ L, 4 mmol). Kiveta je začepljena i reakcijska smjesa je miješana na temperaturama i vremenu navedenim u tablicama 6 i 7 poglavlje 4.4.1.

Metoda 2: u kivetu za mikrovalni reaktor dodani su benzaldehid (0,4 mmol), (S)-prolin (7 mg, 0,06 mmol, 15 mol%), kokatalizator (0,04 mmol, 10 mol%), cikloheksanon (207 μ L, 2 mmol) i 207 μ L otapala (vidi tablicu 6 i 7). Kiveta je začepljena i reakcijska smjesa je miješana na temperaturama i vremenu navedenim u tablicama 6 i 7 poglavlje 4.4.1.

Nakon završetka reakcije u reakcijsku smjesu je dodano 10 cm³ NH₄Cl_(sat) i vodeni sloj je ekstrahiran s 2×15 cm³ DCM-a. Organski sloj je osušen na bezvodnom MgSO₄, a nakon uparavanja otapala pri sniženom tlakom, sirova reakcijska smjesa je kromatografirana. Sve reakcijske smjese su kromatografirane upotrebom 12 g silikagela. Kao eluens korištena je smjesa petrol-eter : EtOAc u sljedećim omjerima: za pročišćavanje produkata 3:1 (2-((4-klorfenil)(hidroksi)metil)cikloheksanon (**C1**), 2-((4-etilfenil)(hidroksi)metil)cikloheksanon (**C3**) i 2-((4-bromfenil)(hidroksi)metil)cikloheksanon (**C4**), slika 31) ili 2:1 (2-(hidroksi(3-hidroksifenil)metil)cikloheksanon (**C2**), 2-(hidroksi(2-nitrofenil)metil)cikloheksanon (**C5**), 2-(hidroksi(3-nitrofenil)metil)cikloheksanon (**C6**) i 2-(hidroksi(4-nitrofenil)metil)cikloheksanon (**C7**), slika 31), a za TLC analizu 2:1 (**C1**, **C3** i **C4**) ili 1:1 (**C2**, **C5**, **C6** i **C7**).

3.7.2. Postupak za kataliziranu Knoevenagelovu reakciju spojem **24d**

Katalizator **24d** je dobiven neutralizacijom heksafluorofosfatne soli i izoliran je netom prije reakcije. 10,3 mg (0,022 mmol) spoja **24d**×HPF₆ je odvagano u tikvicu okruglog dna i u nju je dodano 5 cm³ metanola i smjesa je miješana na magnetskoj miješalici dok se sav spoj nije otopio. U tako dobivenu otopinu dodana je ekvimolarna količina kalijevog hidroksida otopljenog u metanolu. Nakon 30 minuta miješanja otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a zaostala bijela krutina je suspendirana u diklormetanu i smjesa je odvojena vakuum filtracijom na sinter-lijevku. Organski sloj je odvojen u tikvicu okruglog dna od 10 cm³, a

diklormetan je uparen pri sniženom tlaku. Dobiveno je 7,1 mg neutralnog spoja **24d**. U tikvicu s tako pripremljenim katalizatorom (7,1 mg, 0,022 mmol, 1 mol%) dodano je 5,5 cm³ acetonitrila, 349,2 mg (3,29 mmol) svježe predestiliranog benzaldehida i 249,8 mg (2,20 mmol) etil-cijanoacetata (ECA) kao zadnju komponentu. Vrijeme dodatka ECA uzeto je kao t_0 . Alikvot za praćenje kinetike UV/VIS spektrometrijom je uziman svakih 15 minuta unutar 1 sata. Alikvot od 12,5 μ L reakcijske smjese je uzet i razrijeđen s 1 cm³ acetonitrila. Od dobivene otopine uzet je alikvot od 15 μ L i razrijeđen u kiveti za snimanje UV/VIS spektra u kojem se nalazi 1 cm³ acetonitrila i snimljen je UV spektar reakcijske smjese.

3.8. Kvantno-mehanički izračuni

Za kvantno-mehaničke izračune korištene u poglavlju 4.2.2. korištene su metode i pristupi opisani dalje u tekstu.

Sve istraživane strukture su optimirane, a priroda stacionarnih točaka potvrđena je vibracijskom analizom (NImag = 0 za minimum). Izračuni su provedeni pomoću programskih paketa Gaussian09¹⁵² (^{ACN}pK_a izračuni) ili Gaussian16¹⁵³ (termodinamika reakcija). Izračuni pK_a provedeni su korištenjem empirijske linearne korelacije opisane u literaturi^{150,154}, a koja se temelji na računu reducirane Gibbsove energije protonacije ($\Delta G'_a(\text{BH}^+)$) (jednadžbe (7) i (8)). Reducirana Gibbsova energija protonacije ($\Delta G'_a(\text{BH}^+)$) predstavlja razliku Gibbsovih energija između baze i njene konjugirane kiseline, a doprinos protona i ostale konstante su uključeni u odsječak pravca. $\Delta G'_a(\text{BH}^+)$ uključuje i doprinos solvatacije acetonitriplom izračunate metodom IPCM uz $\epsilon_0(\text{CH}_3\text{CN}) = 36,64$, vrijednost parametra granične elektronske gustoće (engl. isodensity parameter) od 0.0004 i parametre $\omega(\varphi)=100$ i $\omega(\theta)=20$ koji predstavljaju statističke težine integriranja po odgovarajućim polarnim koordinatama na površini šupljine definirane elektronskom gustoćom. Izračun vrijednosti $\Delta G'_a(\text{BH}^+)$ proveden je B3LYP//B3LYP (jednadžba (7)¹⁵⁰) ili MP2//B3LYP pristupom (jednadžba (8)¹⁵⁴).

$$\text{p}K_a(\text{BH}^+) = 0,545 \times \Delta G'_a(\text{BH}^+) - 133,5 \quad (7)$$

$$\text{p}K_a(\text{BH}^+) = 0,601 \times \Delta G'_a(\text{BH}^+) - 146,8 \quad (8)$$

Termokemija reakcija izračunata je pomoću M11/aug-cc-pVTZ//M11/6-31+G(d,p) (model M11). B3LYP izračuni su provedeni na B3LYP/6-31G(d,p) razini teorije bez (B3-S) ili s dodatnom korekcijom za elektronske energije izračunate iz B3LYP/6-311+G(2df,p) *single point* proračuna (B3-L). Optimizacije struktura i *single point* izračuni izvedeni su u

acetonitrilu korištenjem unaprijed definiranih parametara ($\epsilon_0(\text{CH}_3\text{CN}) = 35,688$). Otapalo je implicitno zadano kao dielektrični kontinuum korištenjem SMD pristupa.¹⁵⁵

Za izračune u poglavlju 4.3.1. korištene su metode i pristupi opisani dalje u tekstu.

Sve su strukture optimirane na B3LYP/6-31G(d,p) razini teorije¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ u acetonitrilu, a priroda stacionarnih točaka potvrđena je vibracijskom analizom (NImag = 0 za minimum ili NImag = 1 za strukture prijelaznih stanja (TS)). Otapalo je aproksimirano kao dielektrični kontinuum korištenjem SMD pristupa ($\epsilon_0(\text{CH}_3\text{CN}) = 35,688$).¹⁵⁵ Korekcija Gibbsove energije uzeta je iz vibracijske analize i korištena bez dodatnih korekcija ili skaliranja. Elektronske energije su rafinirane *single point* izračunima na B3LYP/6-311+G(2df,p) ili M06-2X/6-311++G(3df,2pd) razinama teorije.¹⁶⁰ Ovi se pristupi dalje u tekstu nazivaju B3LYP i M06-2X. Još tri DFT pristupa (M11¹⁶¹, wB97xD¹⁶² i M08-HX¹⁶³) su korištena za reoptimizaciju strukture i *single point* izračun:

M11: M11(SMD)//aug-cc-pVTZ//M11(SMD)/6-31+G(d,p),

wB97xD: wB97xD(SMD)/aug-cc-pVTZ//wB97xD(SMD)/6-31+G(d,p),

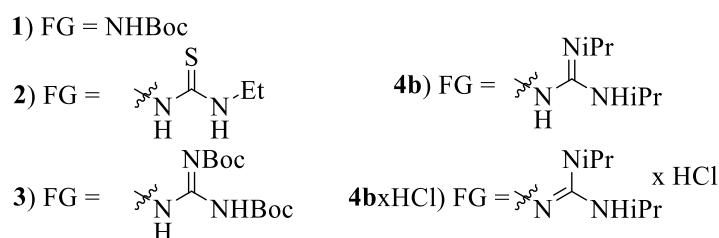
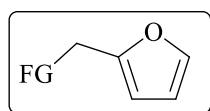
M08-HX: M08-HX(SMD)/pcseg-3//M08-HX(SMD)/pcseg-2.

U slučaju M08-HX, korišteni su Jensenovi polarizacijski konzistentni segmentirani kontrahirani bazni skupovi double zeta (pcseg-2) i triple zeta (pcseg-3) kvalitete¹⁶⁴ preuzeti iz EMSL/PNNL Basis Set Exchange repozitorija¹⁶⁵. Svi izračuni izvedeni su pomoću Gaussian16¹⁵³, a vizualizacija struktura provedena je s MOLDEN 5.9 programskim paketom.^{166,167}

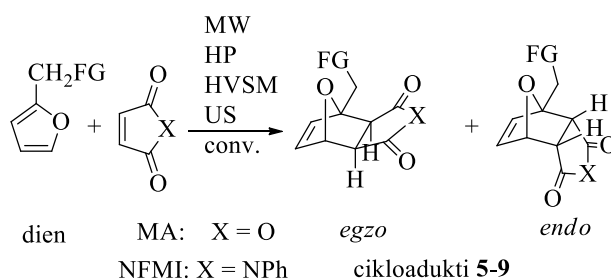
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Cikloadicija tioureom i gvanidinom supstituiranih dienofila na maleinski anhidrid i *N*-fenilmaleimid

U ovom dijelu prikazani su rezultati cikloadicijskih reakcija između 2-supstituiranih furana i *N*-fenilmaleimida (NFMI), anhidrida maleinske kiseline (MA). Odabrani su 2-supstituirani furani koji imaju zaštićenu amino, tioureidnu ili gvanidinsku skupinu odvojenu metilenskom poveznicom (furfurilni derivati). Strukture polaznih diena shematski su prikazane na slici 18, dok su kao dienofili korišteni *N*-fenilmaleimid (NFMI) i maleinski anhidrid (MA) (shema 9).



Slika 18. Strukture početnih diena **1-3**, **4b** i **4b** x HCl.



Shema 9. Reakcije cikloadicije furfurilnih diena na maleinski anhidrid (MA) i *N*-fenilmaleimid (NFMI). Struktura diena i značenje FG dano je na slici 18.

U većini slučajeva, reakcije cikloadicije diena furfurilnog tipa **1-4b** x HCl (slika 18) s NFMI ili MA proizvele su smjesu *endo* i *egzo* izomera kao što je i očekivano (shema 9). Dobiveni rezultati su prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Pretvorbe, izolirani prinosi i *egzo/endo* omjer cikloadukata dobivenih reakcijama diena **1-4b**×HCl i NFMI ili MA kao dienofila korištenjem ekološki prihvatljivih metoda.¹

Unos	Dien/ Adukt	Dienofil	Metoda	<i>egzo</i> : <i>endo</i>	Konv. / %	Prinos / %
1	1/5	MA	C	1 : 0.1	66	62
2	1/5	MA	HSVM	1 : 0.0	91	90
3	1/5	MA	US	1 : 0.1	77	63
4	1/5	MA	HP	1 : 0.2	97	92
5	1/5	MA	MW	1 : 0.5	69	67
6	1/6	NFMI	C	1 : 1.4	79	57
7	1/6	NFMI	HSVM	1 : 1.3	(>98) ²	57
8	1/6	NFMI	US	1 : 1.1	>98	83
9	1/6	NFMI	HP	1 : 1.8	50	42
10	1/6	NFMI	MW	1 : 0.8	>98	84
11	2/7	MA	HP, HSVM	n/o ³	n/o ³	n/o ³
12	2/7	NFMI	C	1 : 1.1	93	81
13	2/7	NFMI	HSVM	1 : 1.0	>98	74
14	2/7	NFMI	US	1 : 1.8	(>98) ²	52
15	2/7	NFMI	HP	1 : 1.1	89	78
16	2/7	NFMI	MW	1 : 1.1	(87)	53
17	3/8	MA	C	1 : 2.0	25	20
18	3/8	MA	HSVM	1 : 2.6	(83)	46
19	3/8	MA	US	n/u	n/u	n/u
20	3/8	MA	HP	1 : 2	73	68
21	3/8	MA	MW	n/o	n/u	n/u
22	3/8	NFMI	C	1 : 1.0	36	33
23	3/8	NFMI	HSVM	1 : 1.4	>98	62
24	3/8	NFMI	US	1 : 1.0	77	75
25	3/8	NFMI	HP	1 : 0.7	>98	88
26	3/8	NFMI	MW	1 : 0.8	75	70
27	4b/A1	MA	C	n/u	(>98) ²	11 ⁴
28	4b/A2	NFMI	C	n/u	(>98) ²	57 ⁴
29	4b×HCl/9	NFMI	C	1 : 1.4	31	n/o ⁵
30	4b×HCl/9	NFMI	HSVM	1 : 1.5	>98	n/o ⁵
31	4b×HCl/9	NFMI	US	1 : 1.6	30	n/o ⁵
32	4b×HCl/9	NFMI	HP	1 : 1.0	30	n/o ⁵
33	4b×HCl/9	NFMI	MW	1 : 0.5	46	n/o ⁵

1. n/o = nije određeno; n/u = nije uočeno.

2. Nisu primijećeni mjerljivi signali početnog diena.

3. Reakcije tiouree **2** s anhidridom maleinske kiseline dale su viskozno ulje bez definiranih signala reaktanata ili cikloadukta.

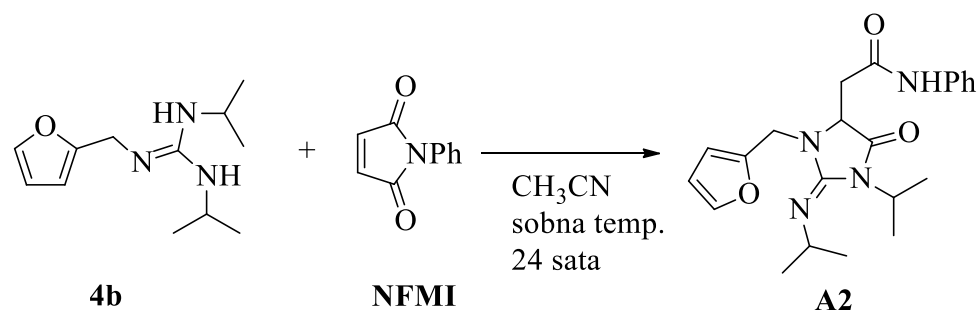
4. Izoliran je produkt aza-Michaelove reakcije (shema 10).

5. Nismo uspjeli odrediti zbog slične topivosti diena i cikloadukta.

Konverzija reaktanta u produkte određena je iz omjera karakterističnih signala uočenih u ¹H NMR spektru sirove reakcijske smjese. U tu svrhu, kod cikloadukata je utvrđeno da su signali protona na položaju mosta kao i oni na položajima spoja prstena (protoni u *egzo* ili *endo*

položaju) prikladni i dovoljno odvojeni od drugih signala. U slučaju preklapanja *endo* i *egzo* signala, oni su integrirani zajedno. Ukoliko je u reakcijama nastala znatna količina neidentificiranih nusprodukta tada konverzija ne korelira s iskorištenjem, a procijenjene vrijednosti konverzije su stavljene u zagrade.

Dieni **1-3** daju cikloadukte u dobrim do izvrsnim iskorištenjima. U skladu s literaturom, u slučaju gvanidina **4b**, odvijala se aza-Michaelova reakcija s naknadnom ciklizacijom nastalog adukta u derivat kreatinina (**A2**, shema 10). Kako bismo prevladali ovaj problem, upotrijebili smo gvanidinsku sol **4b**×HCl kao dien što se pokazalo dovoljnim za sprječavanje aza-Michaelove adicije. Ustanovljeno je da proton uspješno služi kao zaštitna skupina,¹⁶⁸ vjerojatno smanjenjem nukleofilnosti gvanidinskog imino dušikovog atoma.



Shema 10. Shematski prikaz aza-Michaelove reakcije gvanidina **4b**.

Pregledom podataka navedenih u tablici 1, u reakcijama izvedenim primjenom HSVM i donekle HP, utvrđena je nešto bolja pretvorba reaktanata kao i prinosi u odnosu na druge sintetske pristupe. Prednost HSVM tehnike je najizraženija u primjeru reakcije **4b**×HCl s NFMI. U primijenjenim reakcijskim uvjetima, konverzija mjerodavnog reaktanta (**4b**×HCl) se smanjila ispod razine mjerljive ¹H NMR-om što ukazuje na gotovo kvantitativnu konverziju. Nadalje, u ¹H-NMR spektru sirove smjese nije uočen značajan udio neželjenih komponenti što ukazuje na visoki prinos reakcije. Za razliku od toga, isti reaktanti u HP reaktoru daju konverziju od samo 30 %. Bez obzira na razliku u polaznim omjerima reaktanata u ovim reakcijama, prednost HSVM tehnike je nedvojbeno.

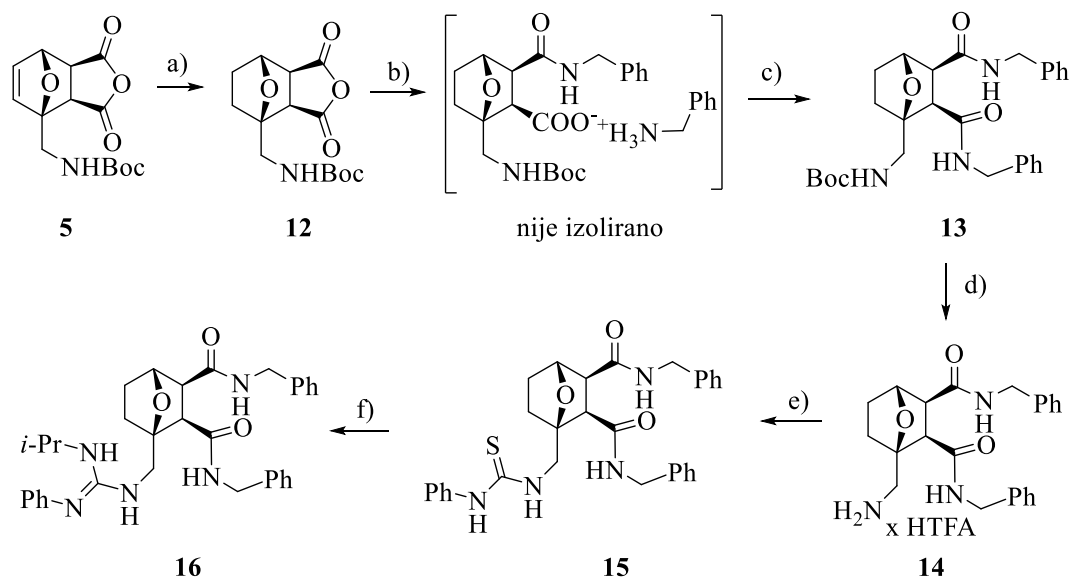
MW postupak također osigurava dobre pretvorbe, ali vrlo često dovodi do pojave neželjenih produkata reakcije. Primjerice, produljenim zagrijavanjem reakcije tiouree **2** s NFMI (unos 16) pretvorba reaktanta raste, ali ¹H NMR sirove reakcijske smjese postaje složeniji zbog djelomičnog raspada produkta. Omjer *endo* : *egzo* produkata općenito je između 1 : 1 i 1 : 2 u korist *endo* produkta osim u MW reakcijama gdje *egzo* produkt malo

dominira. To se može objasniti višom reakcijskom temperaturom koja ubrzava stvaranje termodinamički stabilnijeg *egzo* produkta.

Reakcije s anhidridom maleinske kiseline (MA) su općenito dale niže prinose, ali vrlo poželjnu formaciju *egzo* adukta, kao što se očekivalo. Iznimka je dien **3** (tablica 1, unosi 17, 18 i 20) gdje, bez obzira na različite reakcijske uvjete, prevladava *endo* adukt. Takvi rezultati, u konvencionalnim uvjetima, mogu se pripisati niskoj brzini reakcije na sobnoj temperaturi što se također očituje u niskoj konverziji i niskom prinosu reakcije. I u ovom slučaju HP i HSVM tehnike daju bolje konverzije mjerodavnog reaktanta u odnosu na ostale tehnike. Ovo možemo pripisati povišenoj temperaturi tijekom reakcije (HSVM), poglavito u području sudara^{169,170} i utjecaju povišenog tlaka (HP). Međutim, povišena temperatura u HSVM uvjetima također dovodi do pojave značajne količine neželjenih nusprodukata i posljedično značajnog pada prinosa reakcije (unosi 7, 11, 18 i 23). Iz navedenog pregleda tabeliranih rezultata vidimo da su se Boc-zaštićeni amin **1** i gvanidin **3** pokazali kao prikladni za dobivanje željenih oksanorbornena s oba odabrana dienofila. Tiourea **2** daje jako dobre rezultate u reakcijama s NFMI, a s maleinskim anhidridom daje neidentificiranu smjesu produkata koju je teško pročititi. No glavni nedostatak većine ovih reakcija je niska *egzo/endo* selektivnost.

4.1.1. Derivatizacija oksanorbornena

S ciljem pripreve oksanorbornana koji bi na sebe imali vezanu gvanidinsku skupinu i ispitivanja njenog utjecaja u kokatalizi i katalizi, odabranim produktima cikloadicije opisanima u prethodnom poglavlju su razdvojeni *egzo* i *endo* izomeri. Najprikladniji su bili cikloadukt **5** zbog visoke selektivnosti reakcije i preferiranog nastajanja *egzo* produkta te **6** zbog jednostavne manipulacije tijekom sljedećeg niza reakcija i izbjegavanja mogućih neželjenih nusreakcija. Ovi spojevi su dodatno derivatizirani na način da se u strukturu uvede gvanidinska skupina, a u slučaju spoja **5** i dodatne funkcijske skupine s ciljem kooperativnog vezanja supstrata. Pristup ovim sintezama je prikazan na shemi 11.



Reakcijski uvjeti:

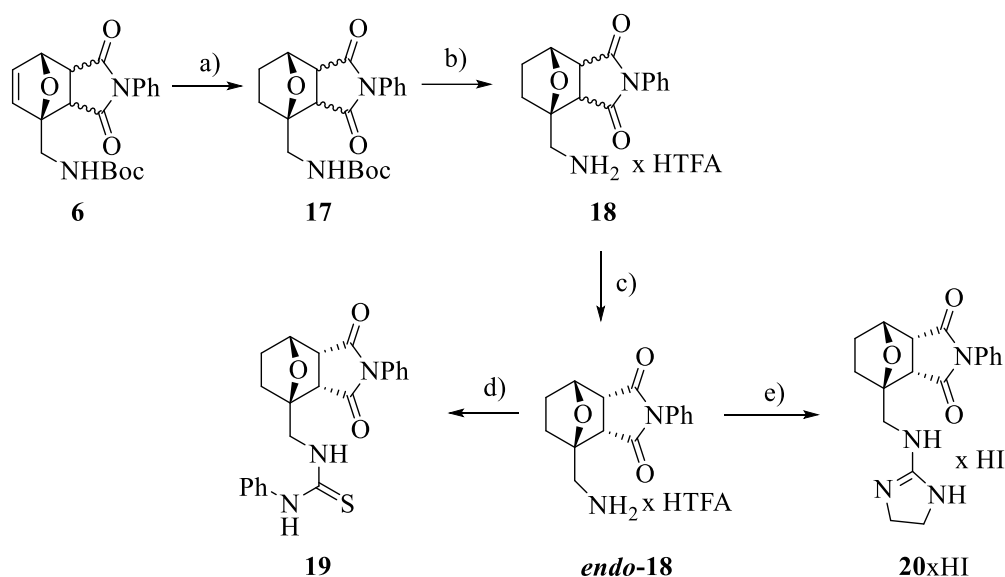
- a) EtOAc, 1 atm H₂, Pd/C, 10%, 20 sati; b) CH₂Cl₂, PhCH₂NH₂, 20 sati;
 c) THF, HOBT, EDCI·HCl, PhCH₂NH₂, 0 °C (30 min), sobna temp., 20 sati;
 d) CH₂Cl₂, HTFA, -15 °C, 90 min; e) CH₂Cl₂, Et₃N, PhNCS;
 f) DMF, HgCl₂, Et₃N, *i*-PrNH₂, sobna temp.

Shema 11. Sintetski put razvoja diamidnih kokatalizatora **15** i **16**.

Kao prvi korak u prevođenju cikloadukta **5** u ciljane derivate **15** i **16**, provedeno je hidrogeniranje dvostruke veze s ciljem sprečavanja retro-Diels-Alderove reakcije. Po analogiji s literaturnim postupcima¹⁷¹, anhidridna skupina je prevedena u vicinalni diamid. Amidne skupine mogu igrati ulogu i donora i akceptora vodikovih veza i uvedene su s ciljem vezanja supstrata u kataličkim reakcijama. U sintetskom putu od osam koraka zadnja je uvedena gvanidinska skupina.

Ciljani imidni derivati su pripremljeni cikloadicijom *N*-Boc-furfurilamina i *N*-fenilmaleimida koja nam je uvijek dala smjesu *egzo* i *endo* izomera (tablica 1). Ključni korak u sintezi je razdvajanje izomera. Izolacija čistog *endo* izomera je uspješno provedena kristalizacijom TFA soli *endo*-**18** iz EtOAc-a nakon čega su, kao zadnji korak, uvedene tioureidna (**19**) i gvanidinska (**20**×HI) skupina (shema 12). Ovi spojevi, osim *endo* konfiguracije, imaju tioureidnu i gvanidinsku skupinu koje sudjeluju kao donori vodikovih veza, a imidna skupina, pored steričkog utjecaja, služi i kao potencijalni akceptor vodikove veze. Osim toga, zbog različite orijentiranosti amidnog i imidnog dijela struktura **19** i **20**×HI u

odnosu na **15** i **16**×HCl očekuje se različito steričko ometanje pri vezanju supstrata ili stvaranju kokatalitičkog kompleksa.



Reakcijski uvjeti:

- a) MeOH, 1 atm H₂, Pd/C, 10%, 20 sati; b) CH₂Cl₂, HTFA, -15 °C, 90 min;
c) rekristalizirano iz EtOAc; d) CH₂Cl₂, Et₃N, PhNCS, 20 sati; e) THF, **ITU3**, Et₃N, 20 sati

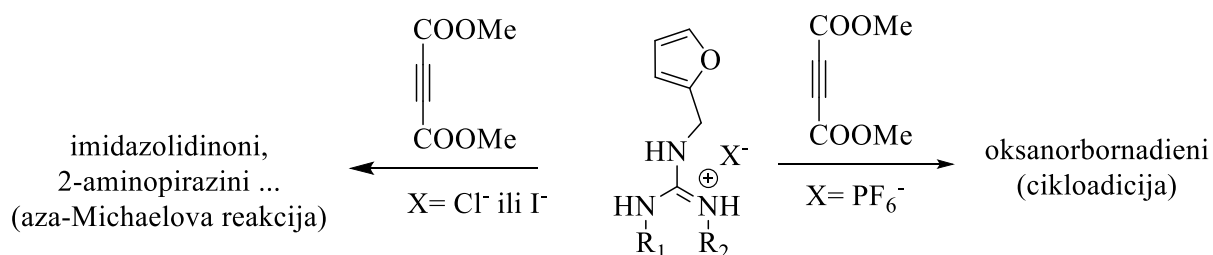
Shema 12. Sintetski put za pripravu tiouree **19** i gvanidina **20**.

4.2. Reakcije gvanidinom supstituiranih dienofila na dimetil-acetilendikarboksilat

Budući da smo, kao rezultat reakcije cikloadicije u prethodnom sintetskom putu, imali nastajanje smjese izomera ili izostanak reakcije (tablica 1) odabran je novi dienofil - dimetil-acetilendikarboksilat (DMAD). Prednost DMAD-a leži u tome što daje samo jedan produkt - derivat 7-oksanobornadiena. Isto tako, u skladu s literaturom,^{112,113} hidrogeniranjem dobivenog 7-oksanobornadiena u atmosferi vodika, uz paladij na ugljiku kao katalizator, nastaje isključivo *endo*-izomer. Nastavno na zaključak iz poglavlja 4.1. kako je proton dovoljno dobra zaštitna skupina u reakciji cikloadicije gvanidinskih diena, pristupili smo sintezi ciljanih oksanobornana na jednostavniji način u odnosu na višestupanjski sintetski slijed opisan u prethodnom poglavlju. Uspješnom provođenju ove reakcije glavnu prepreku predstavlja izrazito visoka elektrofilnost DMAD-a¹⁷² koja je dovela do neželjenih nusreakcija potaknutim nukleofilnošću aniona. Naime, početni pokušaji cikloadicije DMAD-a s gvanidinijevim kloridima ili jodidima nisu dali tragove nastajanja ciljanih oksanobornadiena.

Umjesto toga, nastali su različiti produkti aza-Michaelove adicije/ciklizacije (AMA/CYC, vidi poglavlje 4.2.3.).

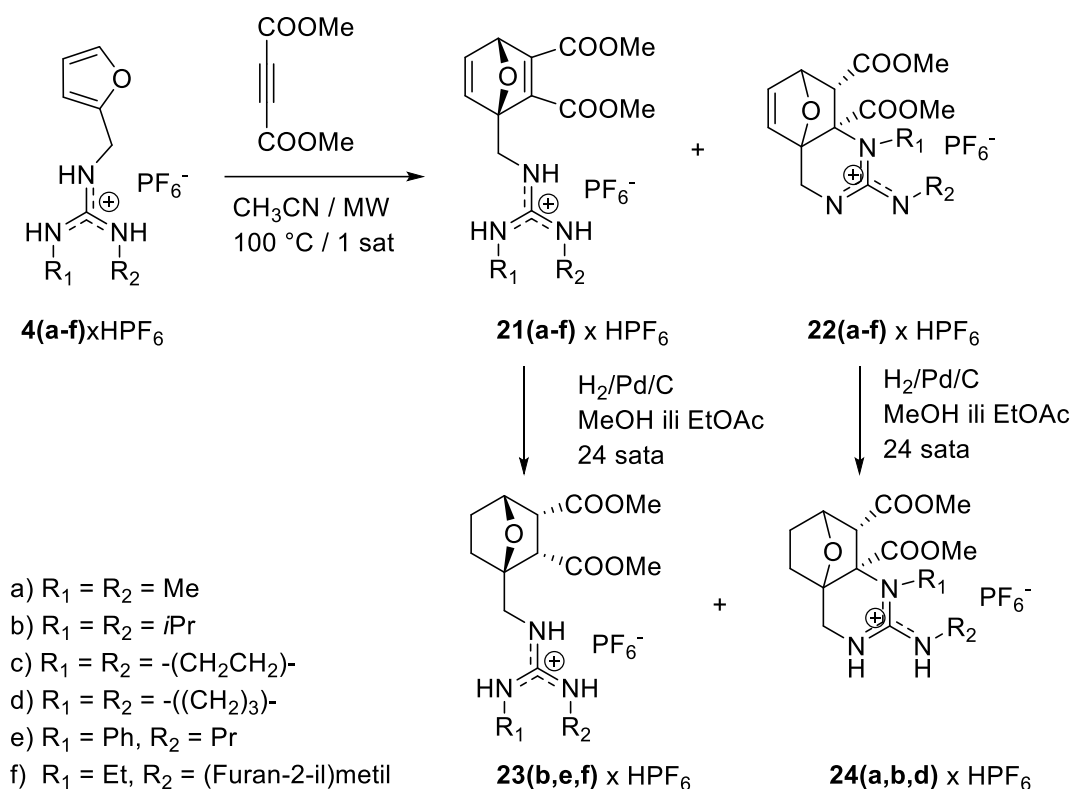
U poglavljima 4.2.1. do 4.2.2. opisan je utjecaj izbora aniona na rezultat reakcije između furfuralgvanidinijskih soli i DMAD-a (shema 13). U ovim eksperimentima su primijećene cikloadicija i aza-Michaelova adicija, kao konkurentne reakcije, a njihov odnos je reguliran svojstvima aniona. Na temelju struktura produkata i literaturnih podataka o navedenim reakcijama na sličnim derivatima, istražen je mehanizam ovih reakcija i utvrđeni uvjeti za uspješnu pripremu ciljanih sustava. Za potrebe istraživanja utjecaja aniona, odabrani su halogenidi jodid i klorid te heksafluorfosfat. Potonji anion je odabran zbog male nukleofilnosti i nešto manje sklonosti hidrolizi u odnosu na tetrafluorboratni anion¹⁷³, o čemu je bilo riječi u poglavlju 2.5. Polazeći od furfuralgvanidinijskih heksafluorfosfata i DMAD-a, postignuta je uspješna sinteza ciljanih gvanidinom supstituiranih oksanorbornadiena. Ovisno o strukturi diena nastali su i policiklički (kondenzirani) gvanidinooksanorborneni. Kako je već spomenuto u prethodnom paragrafu, reakcijom furfuralgvanidinijskih halogenida i DMAD-a nastaju produkti aza-Michaelove adicije i unutar molekulske ciklizacije.



Shema 13. Opći prikaz utjecaja aniona na reakciju furfuralgvanidinijskih soli s DMAD-om.

4.2.1. Cikloadicija heksafluorfosfatnih soli furfuralgvanidinskih dienofila na dimetilacetilendikarboksilat

Provođenje reakcije cikloadicije, uz primjenu gvanidinijskih heksafluorfosfatnih soli, rezultiralo je nastajanjem ciljanih oksanorbornadiena **21a**×HPF₆ – **21f**×HPF₆ bez tragova nusprodukta imidazolidinonskog ili 2-aminopirazinskog tipa. Dobiveni produkti prikazani su na shemi 14. Reakcijski uvjeti, omjeri produkata i prinosi reakcije dani su u tablici 2.



Shema 14. Produkti dobiveni cikloadicijom derivata furfuralvanidina na DMAD.

Tablica 2. Primijenjeni reakcijski uvjeti, omjeri produkata, konverzija i izolirani prinosi u reakciji furfuralvanidinijevih heksafluorofosfata s DMAD-om.

Unos	Reaktant	Metoda ¹	Ekviv. / vrijeme/sat ²	Konv. / Prinos	
				$21 \times HPF_6$ / $22 \times HPF_6$	% (Prinos /%) ^{3,4}
1	$4a \times HPF_6$	MW	1 : 6 / 1	85/15	90 (36 kao $22a \times HPF_6$)
2	$4a \times HPF_6$ ⁵	MW	1 : 6 / 1	57/43	98 (13 kao $22a \times HPF_6$)
3	$4b \times HPF_6$	MW	1 : 3 / 1	100/0	79 (57 kao $21b \times HPF_6$) ⁶
4	$4b \times HPF_6$	MW	1 : 3 / 4	100/0	98 (70 kao $21b \times HPF_6$)
5	$4b \times HPF_6$	MW	1 : 6 / 1	100/0	98 (72 kao $21b \times HPF_6$)
6	$4b \times HPF_6$ ⁵	MW	1 : 6 / 1	100/0	98 (71 kao $23b \times HPF_6$)
7	$4c \times HPF_6$	MW	1 : 3 / 1	91/9	83 (50 kao $22c \times HPF_6$)
8	$4c \times HPF_6$	Konv.	1 : 6 / 1	88/12	94 (30 kao $22c \times HPF_6$) (56 kao $21c \times HPF_6$) ⁶
9	$4c \times HPF_6$ ⁵	MW	1 : 6 / 1	77/23	94 (70 kao $21c \times HPF_6$)
10	$4c \times HPF_6$	HP	1 : 1.1 / 24	5/95	20 (n/o)
11	$4c \times HPF_6$	HP	1 : 1.1 / 30 dana	4/96	71 (n/o)
12	$4d \times HPF_6$	MW	1 : 3 / 1	88/12	73 (50 kao $22d \times HPF_6$)
13	$4d \times HPF_6$	MW	1 : 6 / 1	100/0	98 (61 kao $21d \times HPF_6$) ⁶
14	$4d \times HPF_6$	MW	1 : 6 / 1	100/0	98 (65 kao $24d \times HPF_6$)
15	$4e \times HPF_6$	MW	1 : 6 / 1	93/7	94 (33 kao $22e \times HPF_6$)

16	4e ×HPF ₆	MW	1 : 6 / 1	95/5	94 (64 kao 23e ×HPF ₆)
17	4f ×HPF ₆	MW	1 : 6 / 1	96/4	97 (57 kao 25 ×HPF ₆)
18	4f ×HPF ₆	HP	1 : 1.1 / 24	13/87	23 (n/o)
19	4f ×HPF ₆	HP	1 : 1.1 / 144	13/87	82 (75 kao 22f ×HPF ₆)

1. Uvjeti reakcije navedeni su u odjeljku 3.5.
2. Ekviv. se odnosi na početni molarni omjer upotrijebljenih gvanidinskih soli **4(a-f)**×HPF₆ i DMAD.
3. Konverzija je određena iz ¹H NMR spektra sirove reakcijske smjese.
4. Izolirani prinos, n/o = nije određeno.
5. Odležani uzorak **4a**×HPF₆, **4b**×HPF₆ ili **4c**×HPF₆ pohranjen tijekom dva mjeseca u zatvorenoj tikvici i nesusen.
6. NMR prinosi izračunati upotrebom p-dimetoksibenzena ili *N*¹,*N*³-dimetil-tiouree kao unutarnjeg standarda navedeni su u uglatim zagradama.

Najbolji rezultati dobiveni su MW zagrijavanjem reakcijske smjese na 100 °C tijekom 1 sata. Da bi se postigla visoka konverzija početne gvanidinijeve soli, korišten je omjer reaktanata gvanidin : DMAD = 1 : 6. Niži omjeri rezultirali su nepotpunom konverzijom unutar 1 sata koliko je provedena reakcija. S druge strane, produženo zagrijavanje ili viša temperatura dovela je do povećanja količine neželjenog polimernog materijala. U pojedinim slučajevima, produkti su izolirani u hidrogeniranom obliku jer je pročišćavanje i izolacija nezasićenog 7-oksantorbornena ili 7-oksantorbornadiena bila nepotpuna, a i primijećen je gubitak produkta uslijed raspadanja. Zajedno s očekivanim oksantorbornadienima **21(a-f)**×HPF₆, identificirani su i tri- ili tetraciklički produkti **22(a-f)**×HPF₆ (shema 14). Pregledom literature ustanovljeno je da ovaj tip cikličkih gvanidina nije poznat, pa izgledna općenitost ove reakcije vodi do novih, potencijalno zanimljivih policikličkih gvanidina. Nastajanje derivata **22(a-f)**×HPF₆ pripisano je tandem reakciji gdje se, u prvom koraku odvija klasična Diels-Alderova [4+2] cikloadicija (CA), nakon čega slijedi unutarmolekulska aza-Michaelova adicija (unutarmolekulska ciklizacija, IMC). Potonja reakcija odvija se nukleofilnim napadom gvanidinskog atoma dušika iako je protoniran. Općenito, poznato je da oksantorbornadieni reagiraju s nukleofilima što može rezultirati poticanjem rDA procesa.^{124,125} U našem slučaju nije primijećena pojava novih furanskih signala koji bi ukazivali na rDA proces. Dakle, novost ove reakcije u odnosu na dosadašnje literaturne spoznaje očituje se ne samo u novom tipu strukture cikličkih gvanidina nego i u reaktivnosti protoniranog gvanidina na dvostruku vezu (gvanidinijev kation je u pravilu ne-nukleofilna funkcijska skupina).

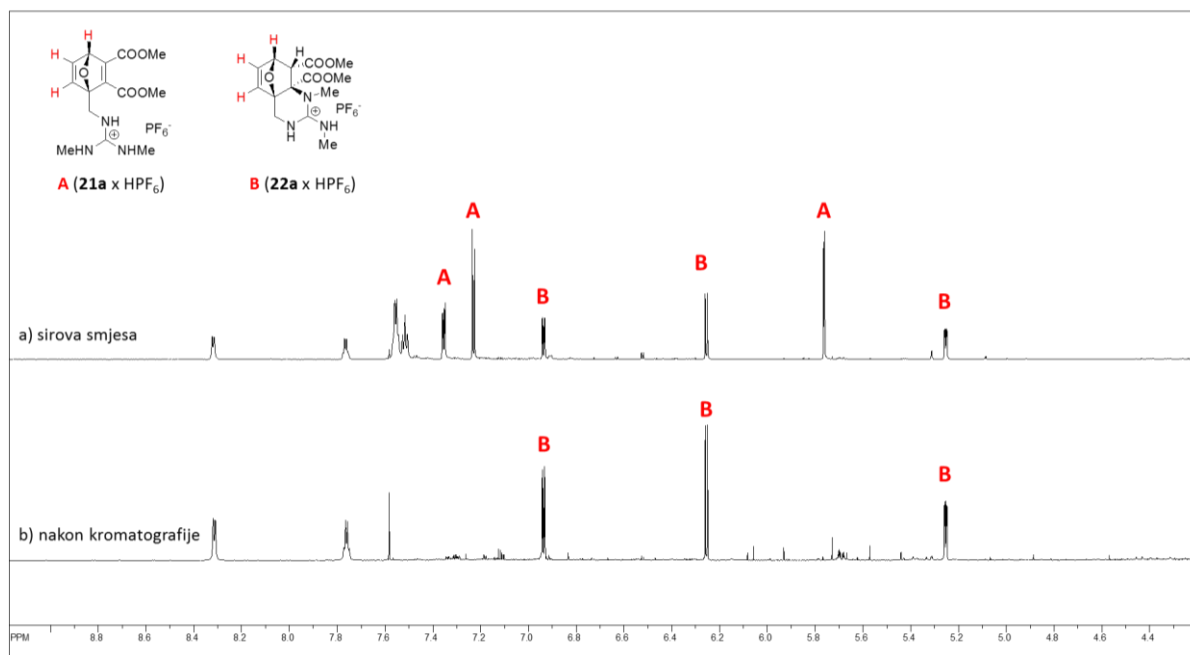
Od svih ciljnih oksantorbornadiena, diizopropilni derivat **21b**×HPF₆ jedini nije pokazao tendenciju prema međumolekularnoj ciklizaciji u ovim reakcijskim uvjetima. Za navedeni derivat, produkt međumolekulske ciklizacije **22b**×HPF₆ dobiven je tek provođenjem reakcije u dva odvojena koraka, odnosno katalizom IMC koraka reakcijom s jačom bazom (*N,N',N''*-

tris(3-dimetilaminopropil)-gvanidinom (DMAPA) ili *tert*-butil-imino-tris-(pirolidino)-fosforanom (P1**t*Bu baza). Ovdje je zanimljivo napomenuti da uspješnost izolacije produkta ovisi o primijenjenoj bazi. Kromatografijom sirovog produkta ciklizacije katalizirane P1**t*Bu fosfazenskom bazom, ciklizirani produkt **22b**×HPF₆ izlazi u obliku soli zajedno s P1**t*Bu×HPF₆. Primjena DMAPA kao katalizatora također dovodi do ciklizacije, a tijekom pročišćavanja katalizator zaostaje na silikagelu i ne kontaminira produkt.

Za druge derivate, pokazalo se da je omjer **21x/22x** vrlo osjetljiv na količinu vlage, upotrebu protonskih otapala i starenje početnog materijala (vjerojatno zbog djelomične hidrolize heksafluorfosfatnog aniona). Primjerice, svježe pripremljena i pažljivo osušena sol **4d**×HPF₆, rezultira nastajanjem cikloadukta (tablica 2, unosi 13 i 14), dok je količina policikličkog produkta **22d**×HPF₆ bila ispod granice detekcije NMR uređaja. U slučaju **4c**×HPF₆, čak i svježe pripremljeni gvanidin proizvodi oko 10 % tetracikličkog derivata **22c**×HPF₆. Kada je korištena gvanidinska sol **4c**×HPF₆ koja je stajala mjesec dana, udio produkta **22c**×HPF₆ porastao je na 22,5 % (tablica 2, unosi 8 i 9). Još izraženija razlika uočena je kod cikloadicije **4a**×HPF₆ koji je stajao mjesec dana gdje je dobiven omjer gotovo 1 : 1 (tablica 2, unos 2). Osim poticanja unutar molekulske ciklizacije, uporaba starijih reaktanata također je dovela do pojave nešto veće količine polimernih materijala.

Veliki učinak na omjer produkta primijećen je kada se reakcija provodi pod visokim tlakom (5-7 kbar).¹⁷⁴ Kao što je očekivano, primjena uvjeta visokog tlaka pospješila je ciklizaciju što je dovelo do nastajanja derivata **22(c,f)**×HPF₆ kao izrazito preferiranog produkta (tablica 2, unosi 10, 11, 18 i 19). Međutim, konverzije su bile umjerene do slabe osim ako je trajanje reakcije značajno produljeno (tablica 2, unosi 11 i 19). Primijećeno usporenje reakcije je vjerojatno posljedica niže reakcijske temperature (reakcije su izvođene na sobnoj temperaturi).

Osim tijekom same reakcije, pretvorba oksanorbornadiena **21(a,c-f)**×HPF₆ u policikličke analoge **22(a,c-f)**×HPF₆ je primijećena i tijekom kromatografije na stupcu silikagela. U slučaju derivata **21a**×HPF₆, tijekom kromatografije dolazi do njegovog potpunog prevođenja u **22a**×HPF₆, (slika 19). Ovaj proces je prisutan i kod drugih derivata, ali nije u svim slučajevima kvantitativan.



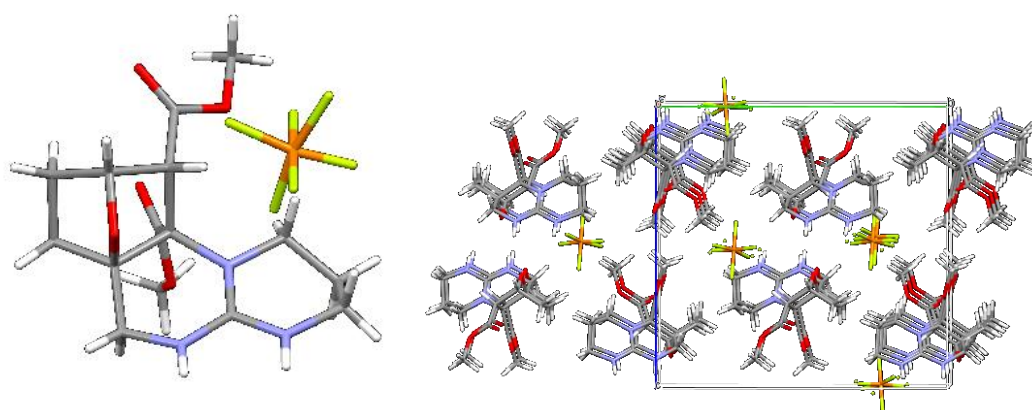
Slika 19. ¹H NMR spektri (DMSO-d₆) a) sirove reakcijske smjese dobivene reakcijom 4×HPF₆ i DMAD-a i b) nakon prolaska kroz kratku kolonu silikagela upotrebom EtOAc-a kao eluensa.

Potonje je zaključeno na temelju rezultata danih u unosima 7, 12, 14 i 15 gdje je količina izoliranih cikličkih produkata značajno veća od onoga što bi se trebalo očekivati prema omjerima produkata u sirovoj smjesi prije pročišćavanja na koloni. Niski izolirani prinosi **22a**×HPF₆ mogli bi se pripisati manjoj stabilnosti oksanorbornadiena **21a**×HPF₆ koji je podložniji raspadu, polimerizaciji ili nekoj drugoj reakciji koja konkurira IMC procesu. Hidrogeniranje reakcijske smjese u EtOAc-u sprječava IMC i oksanorbornani se mogu izolirati u umjerenim do dobrim prinosisima (tablica 2, unosi 16, 17).

S obzirom na druge rezultate, spomenuti izostanak IMC procesa u slučaju izopropilnog derivata **21b**×HPF₆ bio je donekle iznenađujući. Dok bi se sterički razlozi mogli smatrati najvjerojatnijim razlogom, rezultati za **21e**×HPF₆ ukazuju na to da bismo trebali detaljnije promotriti strukturu i svojstva početnih gvanidina. Naime, policiklički derivat **22e**×HPF₆ nastaje nukleofilnim napadom gvanidinskog dušikovog atoma koji nosi fenilni supstituent, a koji je voluminozniji od propila. Ovu tvrdnju možemo potkrijepiti analizom stereokemije policikličkih produkata.

Kristalna struktura soli **24d**×HPF₆ otkriva *sin/egzo* stereokemiju (slika 20) ciklizacije koja je također potkrijepljena 1D i 2D NMR spektrima (vidi dolje). Ova geometrijska značajka je u suprotnosti s prethodnim rezultatima o međumolekularnoj adiciji amina na

oksanorbornadien gdje je dodijeljena konfiguracija *Z*- β -enamin rDA produkta implicirala *anti*-adiciju amina i protona.¹²⁴ Kristalna struktura također otkriva slojeviti raspored gvanidinskih parova povezanih dvjema vodikovim vezama između gvanidinijevog kationa i oksa-mosta. Heksafluorofosfatni anioni ispunjavaju džepove između slojeva ispod gvanidinske ravnine i samo slabo sudjeluju u koordinaciji jedne od gvanidinijevih NH veza. Esterske skupine postavljene su okomito na gvanidinsku skupinu, pri čemu je jedna od njih smještena na oko 3 Å u odnosu na jedan od gvanidinijevih dušikovih atoma, dok se druga slaže s π -sustavom gvanidinijeve kationske podjedinice iz istog sloja duž kristalografske osi *a*.



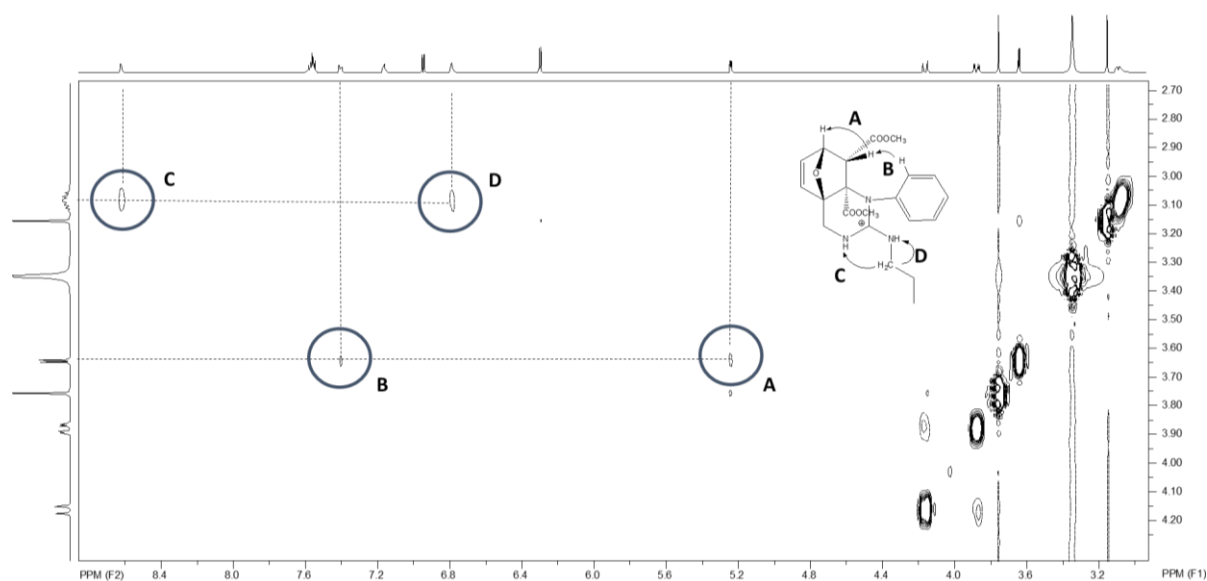
Slika 20. Rendgenska kristalna struktura spoja **24d**×HPF₆.

Dakle, glavna nekovalentna interakcija u strukturi je između podjedinice gvanidina i oksa-mosta. Slično se također očekuje u oksanorbornadienu koji osigurava unaprijed organiziranu strukturu za *egzo* napad nukleofilnog atoma dušika.

Za ostale policikličke derivate gvanidina stereokemija je potvrđena analizom jednodimenzionalnih i dvodimenzionalnih NMR spektara. Svi produkti tipa **22** imaju istu stereokemiju što dokazuje dublet koji se nalazi između 4,4 i 5,4 ppm. Osim toga, konstanta spreznja *egzo* protona s vodikom koji se nalazi na oksa-mostu ($^3J_{\text{HH}} > 4$ Hz) odgovara gotovo zasjenjenoj konfiguraciji. Dobiveni podaci tipični su za *egzo*-stereokemiju.

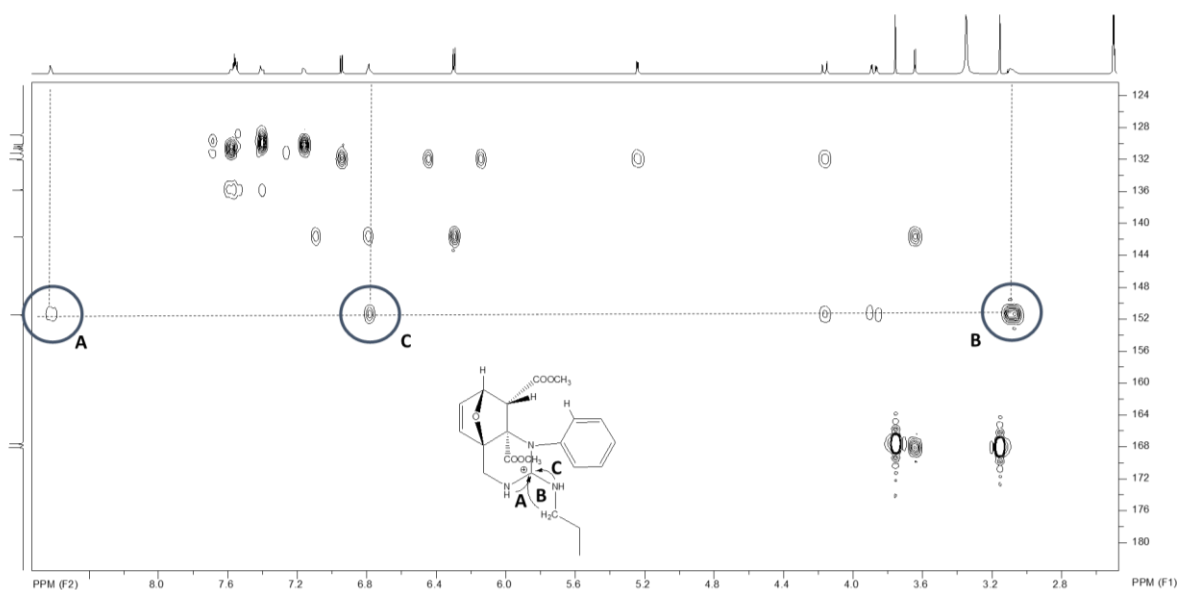
Polazeći od potvrđene *sin/egzo* strukture, za spoj **22e**×HPF₆, poziciju fenilne i propilne skupine smo utvrdili iz NOESY i ¹H,¹³C-HMBC spektara čiji su najinformativniji isječci prikazani na slikama 21 i 22. Iako slabi, vidljivi su nedijagonalni pikovi koji ukazuju na prostorno H–H spreznje između vodikovih atoma *egzo*-mosta i oksa-mosta (A). Veza između jednog fenilnog vodika i *egzo*-mosta potvrđuje njihovu *sin* poziciju (B). Položaj propilne

skupine također je naznačen prostornom spregom NH vodika s α -metilenskim protonima (C i D).



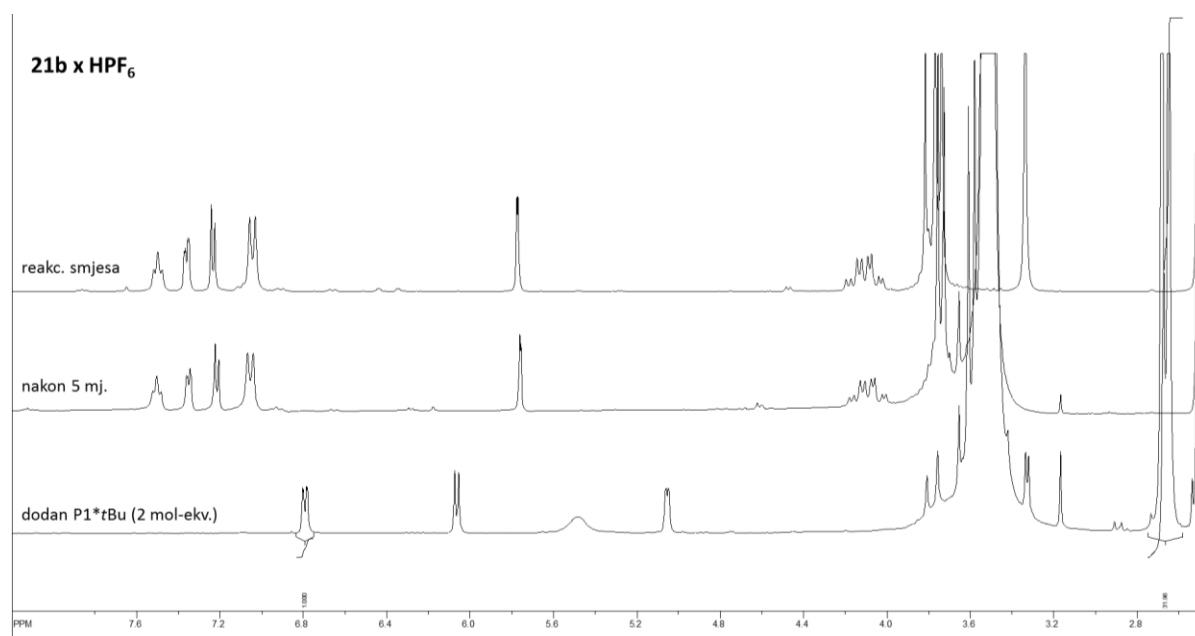
Slika 21. 2D NMR (NOESY, DMSO- d_6) spektar derivata gvanidina **22e**xHPF₆.

Dodatni dokazi za dodijeljenu strukturu dobiveni su iz ^1H , ^{13}C -HMBC spektara u kojima su primijećeni signali koji odgovaraju sprezanju preko 2 ili 3 veze na atom ugljika gvanidina. Zanimljivo je da nije primijećeno sprezanje fenilnih vodikovih atoma s ugljicima izvan fenilnog prstena. Navedeno, zajedno s velikim odvajanjem dvaju signala *orto*-vodika u ^1H spektrima i gore spomenutim NOESY rezultatima, ukazuje na blizinu krutog dijela molekule i potvrđuje dodijeljenu strukturu.



Slika 22. 2D NMR (^1H , ^{13}C HMBC, DMSO- d_6) spektar derivata gvanidina **22e**xHPF₆.

Odbacujući steričke faktore kao uzrok nastajanja pripisane strukture, razmotrili smo kiselobazna svojstva gvanidinske podjedinice. Kako je opisano u poglavlju 2.2., aromatski gvanidini su manje bazični od alifatskih pa prema analogiji očekujemo da je HN(Ph) položaj kiseliji od HN(Pr). Zbog toga očekujemo veću podložnost istog položaja izmjeni protona s okolinom, odnosno veću sklonost djelomičnoj deprotonaciji. Pretpostavljajući da kiselobazna svojstva gvanidina igraju bitnu ulogu u ciklizaciji, proveden je NMR pokus u kojem je oksanorbornadien **21b**×HPF₆ (sirovi produkt) učinkovito cikliziran nakon dodatka fosfazenske P1*tBu baze (slika 23), potvrđujući deprotonaciju kao okidač IMC procesa. Isti pokus je pokazao i da starenjem uzorka ne dolazi do ciklizacije (zbog vlage, oksidacijom, hidrolizom aniona, itd).

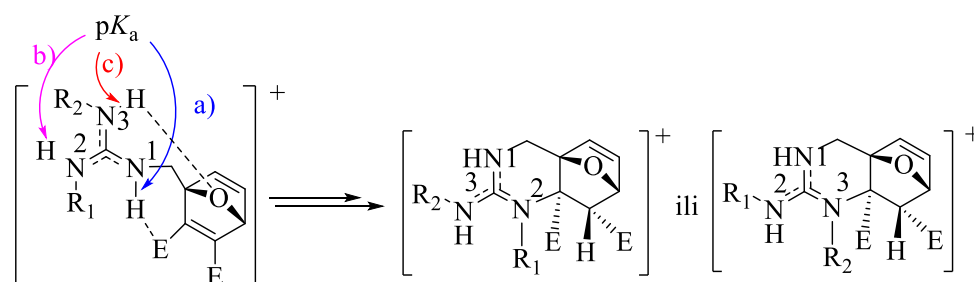


Slika 23. ¹H NMR spektar (DMSO-d₆) svježe pripremljenog **21b**×HPF₆, a) spektar sirove reakcijske smjese; b) nakon stajanja 5 mjeseci u NMR cijevi; c) nakon dodatka P1*tBu.

Koncept utjecaja kiselobaznih svojstava gvanidinske podjedinice na uspješnost ciklizacije se može primijeniti i na cikličke derivate **21c**×HPF₆ i **21d**×HPF₆. Unatoč očekivanoj većoj nukleofilnosti gvanidina **21d**×HPF₆ nego **21c**×HPF₆¹⁷⁵, rezultati ukazuju na veću tendenciju potonjeg derivata prema nastajanju CA/IMC produkta. Treba napomenuti kako se očekuje da će gvanidinijev kation **21cH**⁺ biti kiseliji od **21dH**⁺¹⁷⁶ što je posljedica veće napetosti cikličke strukture u prvom.¹⁷⁷ Svi ovi rezultati i opisana razmatranja ukazuju da kiselinsko/bazna svojstva gvanidinskih skupina igraju važniju ulogu u ciklizaciji nego sterički zahtjevi i da se tijekom reakcije odvija djelomična deprotonacija gvanidinske podjedinice.

4.2.2. Odabrani termodinamički aspekti reakcije cikloadicije/unutarmolekulske ciklizacije

Na temelju svega navedenog u prethodnom poglavlju, pretpostavljamo da je struktura nastalih produkata izravno povezana s ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}$ triju različitih gvanidinskih položaja. Kako bismo provjerili ovu pretpostavku, izračunali smo ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}$ vrijednosti svih položaja gvanidinske podjedinice u ionima $21\text{aH}^+ - 21\text{fH}^+$. Najstabilnije strukture promatranih gvanidinijevih kationa su prikazane na slici 24. Njihovi izračunati ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}$ zajedno s Gibbsovim energijama CA/IMC reakcija dani su u tablici 3.



21aH^+	$R_1 = R_2 = \text{Me}$	22aH^+
21bH^+	$R_1 = R_2 = i\text{-Pr}$	22bH^+
21cH^+	$R_1 = R_2 = -(\text{CH}_2)_2-$	22cH^+
21dH^+	$R_1 = R_2 = -(\text{CH}_2)_3-$	22dH^+
21eH^+	$R_1 = \text{Ph}, R_2 = \text{Pr}$	22eH^+
21fH^+	$R_1 = \text{Et}, R_2 = (2\text{-Furil})\text{metil}$	22fH^+

Slika 24. Struktura gvanidinijevih kationa $21(\text{a-f})\text{H}^+$ i njihovih mogućih policikličkih analoga s naznačenim različitim položajima za vodikovu vezu/djelomično deprotoniranje. Anioni nisu uzeti u obzir u izračunima.

Tablica 3. Izračunati ${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}$ za sva tri položaja u podjedinici gvanidina i Gibbsove energije reakcije za cikloadiciju i ciklizaciju oksanorbordiadienskih iona $21\text{aH}^+ - 21\text{fH}^+$.

Gvan.	N_{X}	${}^{\text{ACN}}\text{p}K_{\text{a}}^1$	Model ²	$\Delta_{\text{r}}G(\text{CA})^3$	$\Delta_{\text{r}}G(\text{uk})^{3,4}$
21aH^+	N_1	22.6 (22.4)	M11	-10	-96
	$N_{2,3}$	23.0 (22.7)	B3-S (B3-L)	16 (52)	-26 (23)
21bH^+	N_1	23.3 (22.1)	M11	-16	-78
	$N_{2,3}$	24.0 (23.1)	B3-S (B3-L)	16 (52)	6 (60)
21cH^+	N_1	20.5 (20.5)	M11	-3	-98
	$N_{2,3}$	21.4 (21.0)	B3-S (B3-L)	16 (56)	-37 (16)
21dH^+	N_1	22.3 (22.5)	M11	-18	-102
	$N_{2,3}$	23.5 (22.8)	B3-S (B3-L)	19 (55)	-22 (27)
21eH^+	N_1	21.6 (21.5)	M11	-18	-91
	N_2	19.6 (18.8)	B3-S (B3-L)	18 (55)	-14 (35)
	N_3	21.8 (21.9)			
21fH^+	N_1	21.8 (21.0)	M11	-14	-92

N ₂	23.4 (22.8)	B3-S (B3-L)	14 (46)	-14 (36)
N ₃	22.6 (21.4)			

- ^{ACN}pK_a je izračunat korištenjem dva pristupa linearne korelacije. Vrijednosti u zagradama odnose se na model MP2//B3LYP.
- Za opis računalnih modela pogledajte odjeljak 3.8.
- U kJ mol⁻¹, u odnosu na neograničeno odvojene reaktante **DMAD** i **4(a-f)H⁺**.
- Δ_rG(uk) odnosi se na Gibbsovu energiju tandemskog CA/IMC procesa.

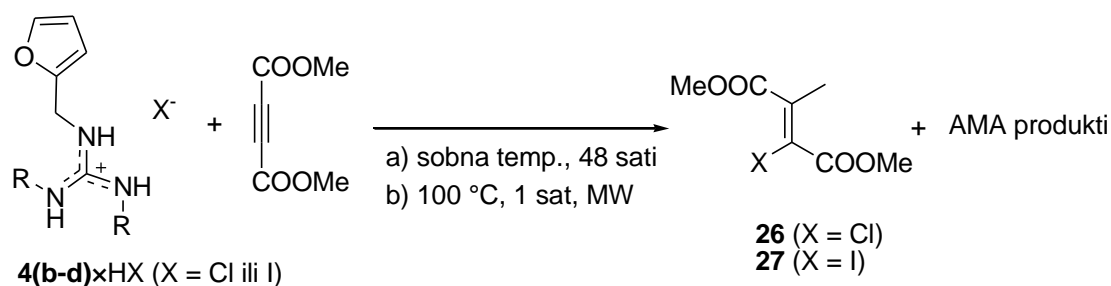
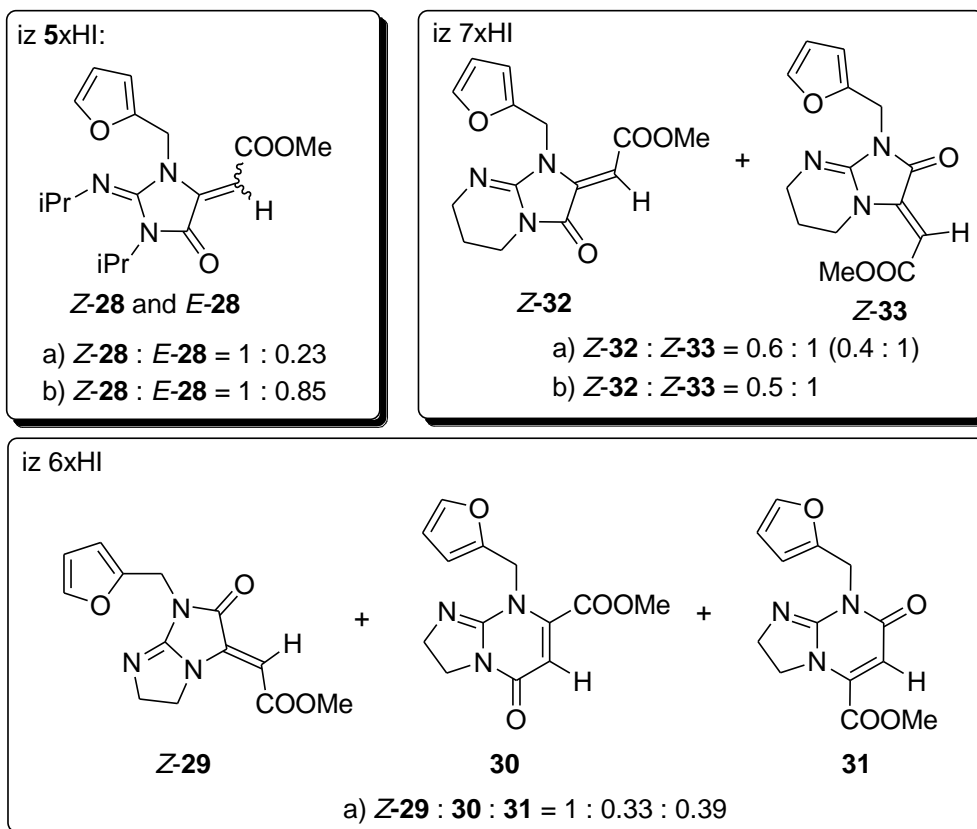
Izračuni pokazuju da je najkiselija NH veza u razmatranim gvanidinijevim kationima općenito ona najbliža oksanorbordiadienskom fragmentu, uz izuzetak **21eH⁺**. Deprotonacija na tom položaju ne bi dovela do ciklizacije zbog stvaranja vrlo nepovoljnog četveročlanog prstena. U slučaju **21eH⁺**, najkiselije mjesto je NH(Ph) što je i očekivano prema poznatim trendovima u ^{ACN}pK_a vrijednostima tetrametil-gvanidina i P1 fosfazenske baze.^{178,179} Usporedbom s ^{ACN}pK_a vrijednostima drugih derivata (obično položaj N₁ ili N_{2,3}) dobivamo trend **21eH⁺** < **4cH⁺** < **21fH⁺** < **4aH⁺** < **4dH⁺** < **4bH⁺**. Rezultati su u skladu s dva kvalitativna zapažanja: odsutnost IMC procesa tijekom cikloadicije **4b**×HPF₆ i nešto veća tendencija prema IMC procesu **21c**×HPF₆ u odnosu na **21d**×HPF₆ što je vidljivo iz tablice 2. Dodatno, trend ^{ACN}pK_a-ova izračunat za **21eH⁺** i **21fH⁺** u potpunosti je u skladu sa strukturama izoliranih produkata i podupire tvrdnju o deprotonaciji kao okidaču za ciklizaciju.

Termodinamika reakcija CA i CA/IMC izračunata je M11/aug-cc-pVTZ//M11/6-31+G(d,p) metodom. Optimizacija i *single point* računi su provedeni u acetonitrilu zadanom kao dielektrični kontinuum korištenjem SMD pristupa. Poznato je iz literature da primijenjena metoda daje vrlo dobro slaganje s CCSD(T) referentnim izračunima za Diels-Alderovu reakciju.¹⁸⁰ Usporedbe radi, dodani su i rezultati dobiveni modelom B3LYP za koje je poznat izraziti pomak energija reakcije prema endotermnim vrijednostima.^{43,181} Rezultati M11 modela pokazuju snažnu ukupnu termodinamičku stabilizaciju produkta u odnosu na reaktante. S točke termodinamike, očekuje se da će najreaktivniji derivat biti **7H⁺** dok ^{ACN}pK_a analiza predviđa njegovu relativno nisku reaktivnost unutar serije. Najmanja ukupna stabilizacija dobivena je za **22bH⁺**, ali još uvijek dovoljna da se isključi termodinamika reakcije kao izvor odsutnosti IMC procesa. Kao što je i očekivano, B3LYP pristup predviđa nerealno visoku endergoničnost reakcija i, suprotno od M11, predviđa destabilizaciju na reakcijskom putu od **21bH⁺** do **22bH⁺**. Iako je ovaj rezultat u skladu s odsutnošću produkta IMC u ovom konkretnom slučaju (tablica 2, unosi 3-6), nepovoljna termodinamika procijenjena za CA korak kod svih derivata čini ove rezultate nepouzdanima. Rezultati

dobiveni korištenjem većeg osnovnog skupa uz B3LYP funkcional još više odstupaju od vrijednosti dobivene M11 pristupom.

4.2.3. *Tandem aza-Michaelova reakcija/unutarmolekulska ciklizacija kao posljedica utjecaja aniona*

Kao što je već spomenuto, reakcija DMAD-a s gvanidinijskim kloridima ili jodidima (**4(b–d)**×HX) proizvodi derivate 2-aminoimidazolidinona ili 2-aminopiperazina **28** – **33** zajedno s 2-halogenfumaratima **26** ili **27**, ovisno o anionu prisutnom u početnoj gvanidinijskoj soli, (slika 25) što potvrđuju ¹H-NMR i GC-MS mjerenja. Dobiveni produkti strukturno odgovaraju onima očekivanim za aza-Michaelovu adiciju (AMA) neutralnog gvanidina na DMAD, praćenu ciklizacijom (CYC) na dostupnu karboksilnu skupinu kako je opisano u literaturi.¹⁷² U slučaju soli gvanidina **4a**×HI, dobivena je složena reakcijska smjesa i nismo uspjeli identificirati nastale produkte. U odnosu na literaturne primjere, u provedenim reakcijama je redovito nastajala smjesa više spojeva kao posljedica nesimetrične strukture istraživanih gvanidina.

**AMA produkti:**

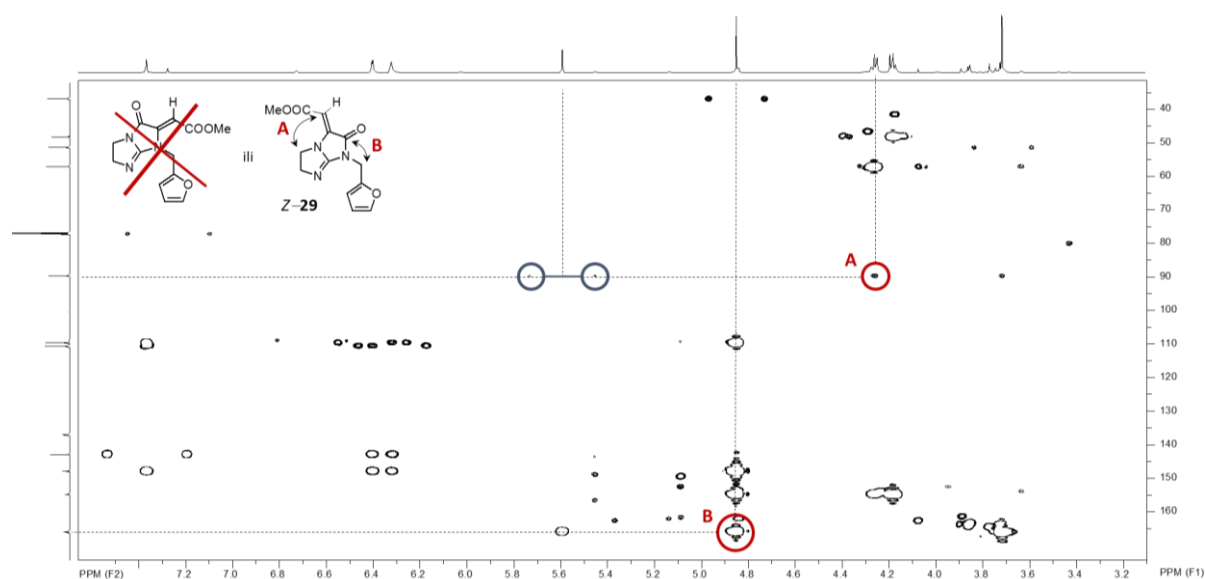
Slika 25. Strukture spojeva dobivenih tandem reakcijom aza-Michaelova adicija/unutarmolekulska ciklizacija (AMA/CYC).

Kako bismo objasnili rezultate, moramo pobliže promotriti reaktivnost DMAD-a. Njegova je osjetljivost prema nukleofilima dobro poznata.^{172,182} Formiranje 2-halofumarata iz alkalijskih halida i acetilendikarboksilne kiseline već su opisali Billetter i suradnici.^{183,184} Iz gore opisanih reakcija heksafluorofosfatnih soli možemo zaključiti da gvanidinijev kation neće djelovati kao nukleofil prema DMAD-u osim ako se deprotonacija ne odvije u značajnoj mjeri. Na temelju toga, predložen je prvi korak koji obuhvaća adiciju halogenidnog aniona na DMAD. Nastali halofumaratni anion je dovoljno bazičan da deprotonira gvanidinijev kation. Tako formirani neutralni gvanidini podliježu klasičnoj AMA/CYC tandemskoj reakciji dajući

očekivane produkte **28** – **33** (slika 25). Primijećena promjena boje reakcijske smjese iz žućkaste u tamnocrvenu neposredno nakon miješanja reaktanata služi kao dodatni dokaz nastajanja halofumaratnog aniona i naše pretpostavke o reakciji neutralnog gvanidina i DMAD-a.¹⁰¹

Struktura dobivenih izomera određena je difrakcijom rendgenskih zraka na monokristalu, 1D i 2D spektrima i DFT izračunima NMR kemijskih pomaka (vidi dolje). Pomalo iznenađujuća je strukturalna raznolikost izoliranih produkata. Polazeći od **4b**×HCl, opaženo je nastajanje *Z* i *E* izomera spoja **28** dok drugi mogući produkti nisu izolirani. Ovdje treba napomenuti da je reakcija provedena i s jodidnom soli **4b**×HI uz gotovo iste rezultate (razlika u omjeru produkata je u rasponu eksperimentalne pogreške). Dakle, dolazi do inicijalnog napada gvanidinskog atoma dušika koji nosi furfuralni supstituent. Produkt koji bi nastao inicijalnim napadom izopropilom supstituiranog atoma dušika nije primijećen. Dobiveni omjer produkata ovisi o temperaturi, a *E* izomer je manje zastupljen, oko 11 % na sobnoj temperaturi do oko 47 % na 100 °C. U slučaju **4c**×HI, nismo uočili prisutnost biciklo[3.3.0]oktanskog izomera koji bi odgovarao inicijalnom nukleofilnom napadu egzocikličkog dušikovog atoma polaznog gvanidina. Umjesto toga, nastaju derivati *Z*-**29** – **31**. Do ciklizacije međuproducta većinom dolazi na udaljenu karboksilnu skupinu DMAD-a kako su opisali Acheson i Willis¹⁰⁰ i, u tom su smislu, ovi rezultati u skladu s literaturom. Konačno, aza-Michaelova adicija gvanidinijeve soli **4d**×HI dala je produkte *Z*-**32** i *Z*-**33** kao glavne, a eventualna prisutnost derivata 1,5,7-triaza-biciklo[4.4.0]-decena nije primijećena. Čini se da je, u ovom slučaju, ciklizacija do najbliže karboksilne skupine vrlo poželjna. Drugim riječima, nastajanje biciklo[4.3.0]-nonanske strukture je preferirano i u slučaju spoja **4c**×HI i u slučaju spoja **4d**×HI. Drugo kvalitativno opažanje upućuje na usporedivu ili višu reaktivnost endocikličkih dušikovitih atoma u **4c**×HI i **4d**×HI u odnosu na egzocikličke. S druge strane, atom dušika koji nosi izopropilni supstituent bio je prilično nereaktivan prema dvostrukim i trostrukim C–C vezama. Preliminarno tumačenje posljednjeg zapažanja uključuje povećanu bazičnost gvanidinskog dušikovog atoma vezanog za izopropilnu skupinu koja ne pogoduje tautomernom obliku *i*-Pr-N=C i izraženije steričko zagušenje u odnosu na alkilne, cikloalkilne i furfuralne skupine. Kao i u slučaju unutarmolekulske ciklizacije opisane u prethodnom poglavlju, manje bazična pozicija na gvanidinskoj podjedinici je reaktivnija u stupnju aza-Michaelove adicije.

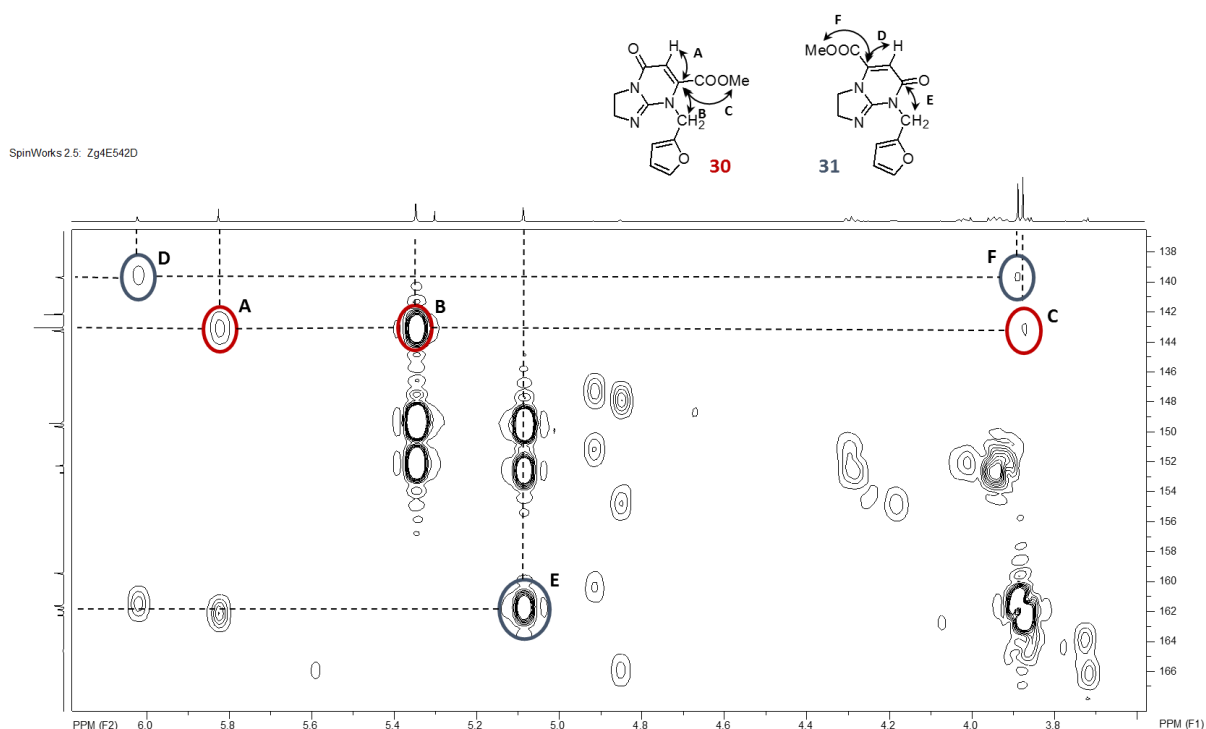
Gore opisana regiokemija AMA/CYC produkata dobivenih u smjesama je utvrđena na temelju ^1H , ^{13}C -HMBC spektara (slike 26 - 28), a za pročišćene derivate (*Z/E*)-**28** i *Z*-**29** i dodatno potvrđena određivanjem kristalne strukture (slike D 71-73). Uočeni pikovi koji odgovaraju H-C sprezanju preko 3 ili 4 veze, jasno pokazuju položaj furfurilne skupine u odnosu na karbonilnu skupinu i endociklički ugljikov atom vinilne skupine. Isti motiv sprege velikog dometa primijećen je za *Z*-**29** i *Z*-**33**, što implicira istu konfiguraciju. Prema tome, sprega između metilenskih protona furfurilne podjedinice i karbonilnog ugljika vidljiva je preko tri veze, ali ne i preko četiri veze dok je sprega s vinilnim ugljikom vidljiva i preko četiri veze. Zbog sličnosti u promatranom sprezanju i uz pomoć utvrđene kristalne strukture *Z*-**29**, pripisali smo analognu strukturu spoju *Z*-**33**. Manje zastupljenom izomeru *Z*-**32** je pripisana struktura koja odgovara inicijalnom nukleofilnom napadu egzocikličkog gvanidinskog atoma dušika na temelju uočenog sprezanja između protona furfurilne CH_2 skupine i endocikličkog vinilnog ugljika. Takva interakcija također je uočena u slučaju *Z*-**28** za koji je određena kristalna struktura.



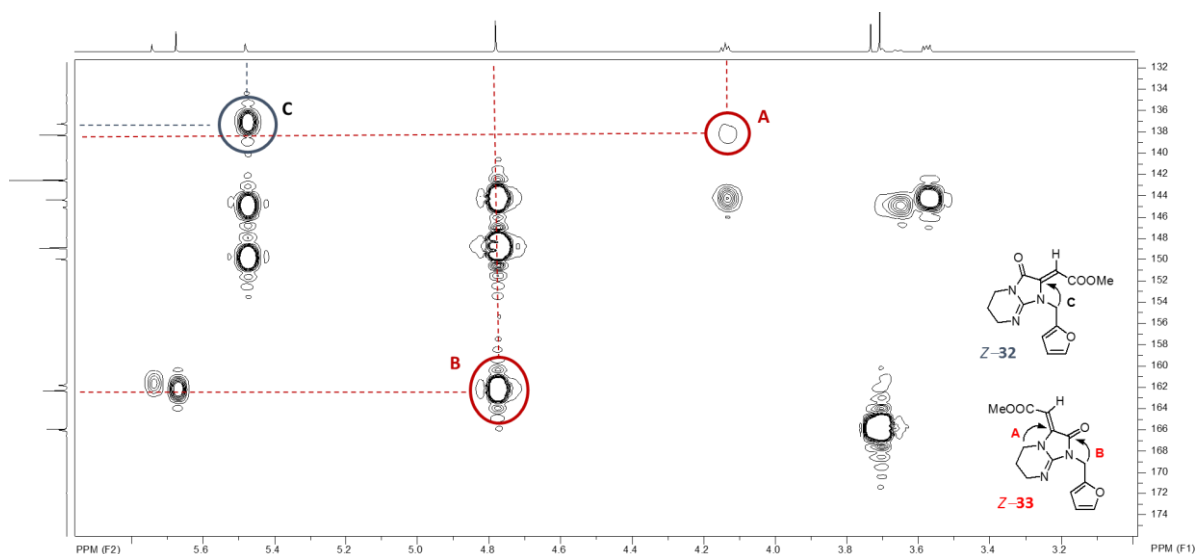
Slika 26. 2D NMR (^1H , ^{13}C -HMBC, CDCl_3) određivanje strukture *Z*-**29**.

Razlika između derivata 2-aminoimidazolidinona (*Z*-**28**, *Z*-**29**, *Z*-**32** i *Z*-**33**) i derivata 2-aminopirimidinona (**30** i **31**) vidljiva je u njihovim ^{13}C spektrima gdje prvi tip derivata ima karakterističan signal egzocikličkog vinilnog ugljikova atom na 85-95 ppm. S druge strane, derivati **30** i **31** imaju vinilni signal na 100-105 ppm što je karakteristično za endociklički atom ugljika tipa 2-aminopirimidinona.¹⁰⁰ Ponovno je položaj furfurilnog fragmenta pripisan iz heteronuklearne korelacije pikova kao što je prikazano na slici 27. Nije uočen korelacijski

pik između protona furfuril-metilena i ugljikovog atoma karbonilne skupine ako su odvojeni s 5 veza.



Slika 27. 2D NMR (¹H, ¹³C-HMBC, CDC₁₃) određivanje strukture **30** i **31**.



Slika 28. 2D NMR (¹H, ¹³C-HMBC, CDC₁₃) određivanje strukture **Z-32** i **Z-33**.

4.2.4. Analiza mehanizma aza-Michaelove/unutarmolekulske ciklizacije DFT kvantno-kemijskim proračunima

U prethodnom poglavlju je pokazano da gvanidinijevi halogenidi stvaraju produkte aza-Michaelove adicije/ciklizacije (AMA/CYC) slične onima dobivenim reakcijom neutralnih

gvanidina s DMAD-om.¹⁰¹ Neočekivana reaktivnost uvjetno je pripisana početnoj deprotonaciji gvanidinijevog kationa halomaleinskim ili halofumaratnim anionom formiranim *in situ* adiranjem halogenida na DMAD. Dodatno, za razliku od primjera pronađenih u literaturi, uvijek je dobivana smjesa izomera koji značajno variraju ovisno o strukturi korištene gvanidinijeve soli što je posljedica nesimetrične strukture polazne gvanidinijeve soli. U poglavlju 4.2.2. opisali smo unutarmolekulska aza-Michaelovu adiciju (IMC) koja se odvijala nakon Diels-Aldrove cikloadicije furfuralgvanidinijevih heksafluorofosfata na DMAD. U oba ova tipa reakcije (AMA i IMC), atomi dušika gvanidina supstituirani s izopropilnim skupinama pokazali su se praktički nereaktivnima osim ako se ne doda jaka baza. Ovi rezultati ukazuju na bogatu kemiju gvanidina definiranu njihovom strukturom. Unatoč gore opisanoj dobro poznatoj i prilično „staroj“ kemiji, nisu poznati pokušaji da se detaljnije obradi mehanizam reakcije koji bi pomogao u razumijevanju dobivenih rezultata.

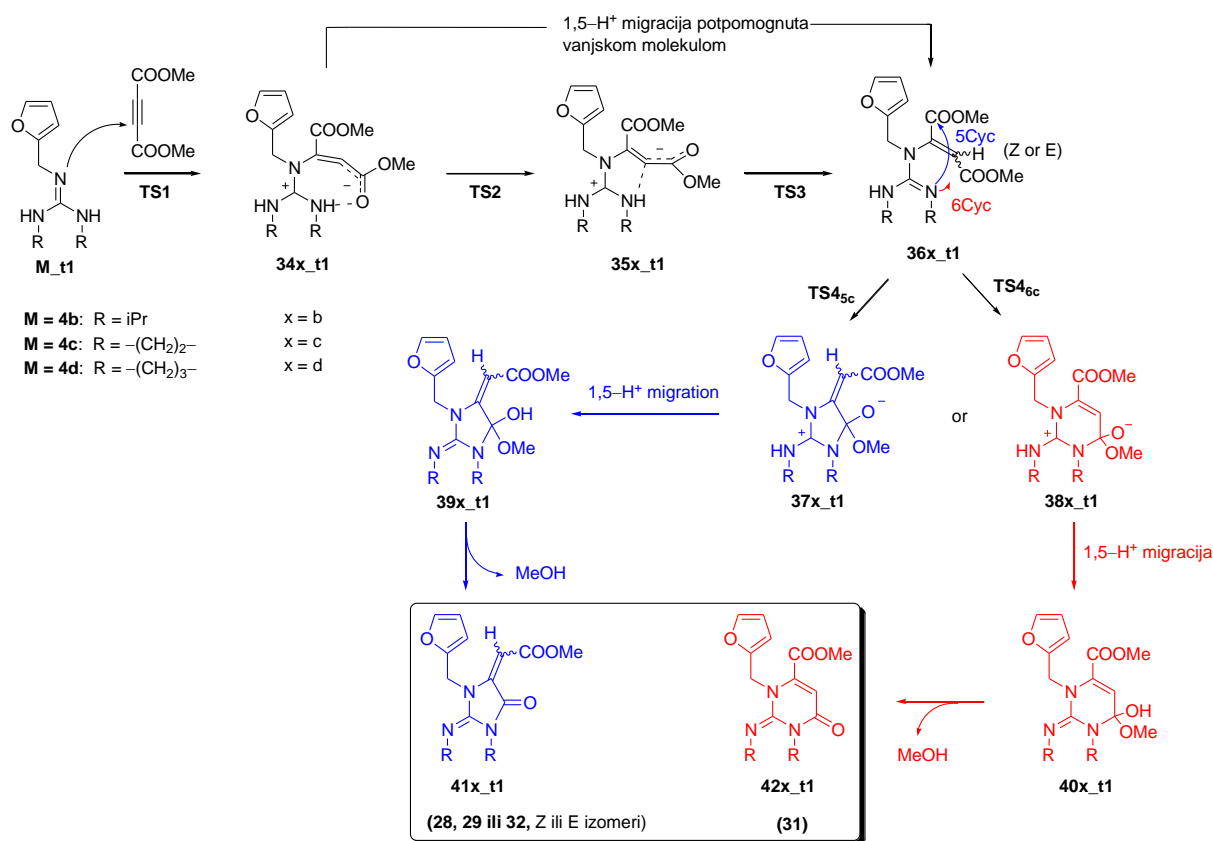
Strukture produkata dobivenih iz soli **4c**×HI i **4d**×HI (slika 25) ukazuju na podjednaku reaktivnost dva dušikova atoma kao nukleofila u početnoj fazi reakcije. Ovo nije primijećeno kod diizopropilnog derivata **4b**×HX (X=Cl ili I). Ovo postavlja pitanje: "Upravlja li reakcijom prvenstveno termodinamička stabilnost reaktanata i produkata ili kinetika reakcije?" Treba naglasiti kako su navedeni najzastupljeniji produkti u reakcijskoj smjesi koji su uspješno izolirati i identificirati. Manje količine drugih produkata (ispod 5 %) reakcije mogle su biti prisutne u smjesi, no budući da ovi spojevi nisu izolirani, izostavljeni su iz ovog razmatranja.

Kako bismo objasnili podrijetlo uočene reaktivnosti, upotrijebljen je DFT računalni pristup. Općenito je prihvaćen opis strukture neutralnih gvanidina kao ravnoteže tri tautomera,¹⁸⁵ stoga je početni stadij reakcije analiziran razmatranjem relativne stabilnosti različitih tautomera gvanidina. Predloženi reakcijski mehanizam je istražen izračunavanjem odgovarajućih prijelaznih struktura (TS) i Gibbsove reakcijske energije.

Računalni pristup analizi tandemске AMA/CYC reakcije započet je razmatranjem termodinamike prijenosa HCl s gvanidinijevog klorida na DMAD. U računalnom pristupu ograničili smo se na kloridni anion zbog jednostavnosti odabira metode, imajući na umu da su kod izopropilnog derivata **4b**×HX eksperimentalno dobiveni isti produkti u sličnim omjerima, neovisno o tipu soli. Pretpostavljeni mehanizam reakcije iniciran je adicijom halogenida na DMAD uslijed njegove visoke elektrofilnosti nakon čega slijedi deprotonacija gvanidinijevog kationa. Na ključnu ulogu elektrofilnosti DMAD-a ukazuje i činjenica da deprotonacija gvanidinijevog kationa kloridnim anionom nije uočena kada je umjesto DMAD-a korišten *N*-

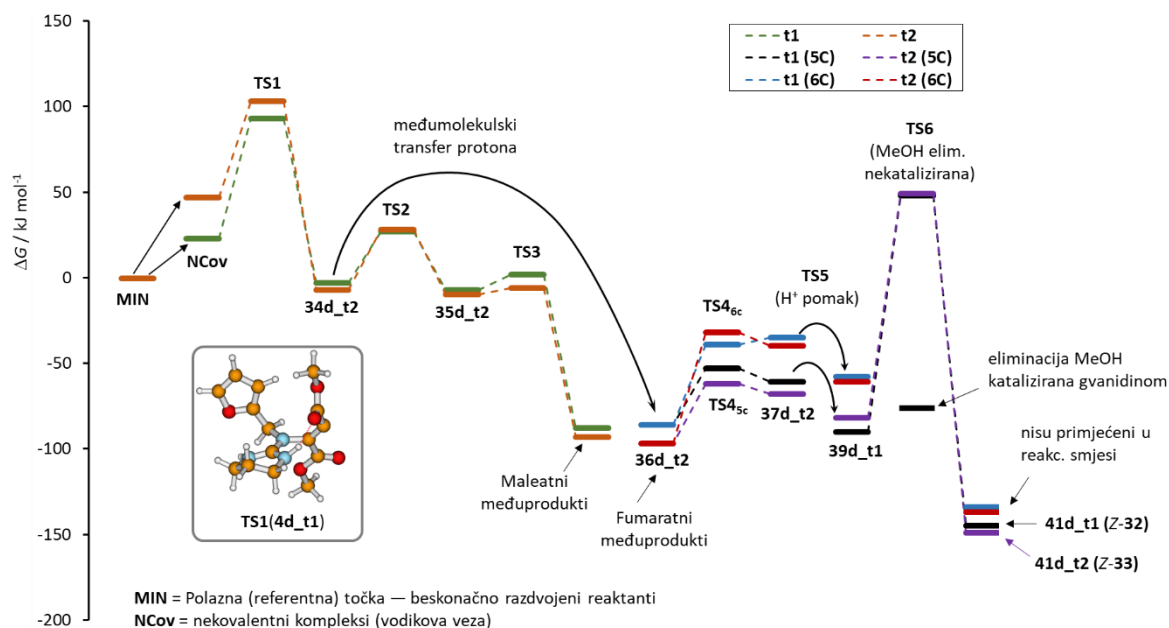
prijenos HCl sa soli na DMAD, vidimo da najbolje rezultate daje M11, gotovo identične G3 vrijednostima. Druga dva primijenjena Minnesota funkcionala (M06-2X i M08-HX) daju nešto niže energije u odnosu na G3, dok B3LYP i wB97xD daju značajno previsoke vrijednosti.

Dobiveni rezultati relativne stabilnosti tautomera konzistentni su za sve korištene metode. M11 pristup predviđa nešto veću stabilnost tautomera **4c_t1** u odnosu na **4c_t2**, dok B3LYP i G3 predviđaju gotovo izoenergetsku situaciju. U odsutnosti naprežanja prstena (gvanidin **4bH⁺**), praktički nikakva razlika u stabilnosti tautomera nije dobivena ni M06-2X ni B3LYP izračunima, dok G3, M11 i M08-HX metode daju malu prednost tautomeru **4d_t2**. Možemo dodatno naglasiti kako su razlike energija dvaju tautomera spojeva **4c** i **4d** unutar granica očekivane pogreške računa (kemijske točnosti, cca. 4 kJ mol⁻¹), no zbog sličnosti u strukturi i očekivanih sličnih sustavnih pogrešaka računa, smatramo ih dovoljno pouzdanima za potrebe ove interpretacije. Najveća razlika u energijama izračunata je za tautomere **4b_t1** i **4b_t2** i iznosi 5-8,4 kJ mol⁻¹, ovisno o metodi. Ovaj rezultat je kvalitativno u skladu s nepostojanjem produkta koji bi nastao iz **4b_t2** tautomera. Suprotno očekivanjima, B3LYP najbolje interpretira relativnu stabilnost dvaju tautomera, nešto bolje nego M06-2X, a u prosjeku, najlošije rezultate daje M11.



Shema 15. Predloženi mehanizam za AMA/CYC. Tandemska reakcija koja počinje od neutralnih gvanidina **4b_{t1}** – **4d_{t1}**. Analogni mehanizam počevši od **4c_{t2}** ili **4d_{t2}** vodi do produkta (Z/E)–**29, 30** ili (Z/E)–**33**.

Kinetika i ukupna termodinamika pretpostavljenih reakcijskih puteva za svaki derivat gvanidina istražene su primjenom DFT proračuna. Usvojeni reakcijski mehanizam varijanta je onoga koji su predložili Erden *et al.*¹⁹⁰ i prikazan je u shemi 15. Stacionarne točke duž predloženih puteva optimizirane su korištenjem B3LYP pristupa dok su energije utočnjene B3LYP i M06–2X uz veće osnovne skupove. Gibbsove energije izračunate za sve minimume i odabrane strukture prijelaznog stanja dane su u tablici 4, dok su podaci dobiveni za niz **4d_{t1}**/**4d_{t2}** također prikazani kao profil reakcijske energije prikazan na slici 30. Radi jasnoće, reakcijski profil ne uključuje nekoliko minimuma i TS struktura koje su posljedica konformacijskih promjena potrebnih za praćenje reakcijskog puta minimalne energije. Sve energije su izračunate u odnosu na beskonačno odvojene reaktante. Oznake strukture koje se koriste u cijelom tekstu odnose se na Z izomere. Kada je prikladno, prefiks *E*- koristi se za označavanje struktura nastalih nakon izomerizacije fumarat/maleat.



Slika 30. Energetski profil za reakciju tautomera **4d_t1** i **4d_t2** s DMAD-om. Oznake 5C i 6C odnose se na veličinu prstena formiranu u koraku unutarmolekulske ciklizacije. Označene su samo strukture najniže energije.

Ukupna reakcija je vrlo egzergona zbog snažne stabilizacije sustava nakon stvaranja fumaratnog međuprodukta (**36(b-d)**) i eliminacije metanola. Izračunate relativne energije mogućih produkata dane su u tablici 4, a njihove strukture se izvrsno slažu sa strukturama najzastupljenijih produkata dobivenih eksperimentalno. Oba DFT računalna pristupa pokazuju slični trend stabilnosti konačnih struktura. Jedina je iznimka struktura **41a_t2** koju B3LYP preferira u odnosu na *E*-izomer **41a_t1**, što je suprotno rezultatu M06-2X. Za derivate **41b** i **41c**, oba pristupa predviđaju usporedivu ili manju stabilnost *E*-izomera u odnosu na *Z*-izomere, i oni nisu identificirani u reakcijskim smjesama. Njihovo nastajanje očito je otežano nepovoljnom kinetikom reakcije u nekoj fazi. *E*-izomer bilo kojeg od istraživanih produkata opažen je samo u slučaju acikličkog gvanidina kada geometrija gvanidinske strukture preferira strukturu C_3 simetrije s NH vezama usmjerenim pod kutom od 120° . Kako bismo dobili daljnji uvid u reakcijski mehanizam te sličnosti i razlike u korištenim DFT metodama, analizirali smo odabrane stacionarne točke duž reakcijskog puta počevši od šest ispitanih gvanidinskih struktura.

Tablica 4. Relativne Gibbsove energije izračunate za odabrane strukture duž reakcijskih staza.

Gvanidin /Metoda	ΔG^\ddagger (TS1)	$\Delta_r G$ (34b–34d)	$\Delta_r G$ (36b–36d)	ΔG^\ddagger (TS4 _{5C})	ΔG^\ddagger (TS4 _{6C})	$\Delta_r G$ (Prod) ² (41b–41d)	$\Delta_r G$ (Prod) (42a–42c)
B3LYP							
4b_t1	132	86	8	50	i.p. ³	-80 (-72)	-23
4b_t2	146	94	7	42	r.o. ⁴	-75 (-66)	-26
4c_t1	117	54	-34	37	32	-87 (-83)	-100
4c_t2	122	45	-56	-3	14	-102 (-89)	-107
4d_t1	119	53	-40	-1	(27) ³	-114 (-114)	-92
4d_t2	122	38	-44	-3	36	-120 (-114)	-96
M06-2X							
4b_t1	99	22	-64	-19	i.p. ³	-114 (-112)	-73
4b_t2	108	29	-57	-23	r.o. ⁴	-107 (-99)	-78
4c_t1	94	7	-84	-19	-30	-112 (-107)	-137
4c_t2	100	5	-99	-53	-43	-126 (-110)	-141
4d_t1	92	-3	-93	-53	(-39) ³	-145 (-144)	-134
4d_t2	103	-7	-94	-59	-32	-149 (-143)	-137

1. Sve energije su dane u kJ mol⁻¹; oznake 5C i 6C odnose se na veličinu prstena formiranog nakon unutarmolekulske ciklizacije; za značenje oznaka b-d u strukturama **34** - **41** vidjeti shemu 15.
2. Vrijednosti u zagradama odnose se na *E*-izomere odgovarajućih struktura.
3. i.p. = točka infleksije, izračuni opuštenog skeniranja (engl. relaxed scan) počevši od **36b_t1** strukture ukazali su na ravno područje površine potencijalne energije s NImag=0 na nekoliko ispitanih točaka unutar ovog područja.
4. r.o. = otvaranje prstena (bez locirane stacionarne točke).

Mehanizam reakcije možemo podijeliti u dva dijela: aza-Michaelova adicija (AMA) i ciklizacija (CYC). Izračun predviđa da će nukleofilni napad neutralnog gvanidina na DMAD biti energetski najzahtjevniji korak AMA dijela reakcije. U svim izračunatim strukturama, barijera za početni nukleofilni napad (TS1) atoma dušika supstituiranog furfurilom (tautomer **t1**) niže je energije i razlika se kreće od 3 kJ mol⁻¹ (**4d_t1** / **4d_t2**) do 14 kJ mol⁻¹ za **4b_t1** / **4b_t2** par. Velika razlika u izračunatim barijerama za reakciju tautomera gvanidina **4b** ukazuje na to da **t2** tautomer neće biti zastupljen i da će pretežno nastati produkt iz **4b_t1** tautomera. Relativna stabilnost ova dva tautomera (slika 29) dodatno podupire ovakav zaključak. Uz to, relativna stabilnost izomera **34b_t1** i **34b_t2** također podupire dominaciju **t1** puta. Razlike u visinama barijera izračunate za tautomere druga dva derivata gvanidina prilično su male na B3LYP razini teorije, iako je naznačena blaga sklonost putu **t1**, no očekuje se istodobna reakcija u oba slučaja. M06–2X predviđa usporedive odnose reaktivnosti para **34c_t1/34c_t2** s onima para **34d_t1/34d_t2**. Stabilnost međuprodukata **34c_t1** i **34c_t2** kao i njihovih analoga **34d_t1** i **34d_t2** ukazuje na prednost reakcijskog puta iz **t2** tautomera

kako predviđaju oba DFT pristupa. Do ove točke M06–2X računski model predviđa približnu termoneutralnost reakcije i ona se može smatrati reverzibilnom.

Stabilnost tako formiranih zwitter-ionskih međuprodukata **34(b-d)** dodatno se povećava nakon konverzije u derivate maleata ili fumarata **35(b-d)** odnosno **36(b-d)**. Proces uključuje prijenos protona s gvanidina na novonastali centar s djelomično anionskim karakterom. Modeliranje unutarmolekulskog prijenosa protona između gvanidinijevih i fumaratnih anionskih podjedinica rezultiralo je inverzijom u anionskom središtu i strukturnom reorganizacijom u maleate. Uvid u strukture izoliranih produkata prikazanih na slici 25 otkriva da bi maleatni međuprodukt mogao biti odgovoran samo za stvaranje produkta *E*–**28**. Osim toga, njihova konfiguracija ne dopušta ciklizaciju do udaljene karboksilne skupine, dok se ciklizacija do najbližeg karbonilnog atoma odvija slično izomerima fumarata. Stoga su izomeri maleata zanemareni u daljnjim proračunima. Međuprodukti **34(b-d)** već su unaprijed prostorno organizirani za stvaranje fumarata izravnim protoniranjem i najvjerojatnije nastaju prijenosom protona posredovanim nekom komponentom u reakcijskoj smjesi (vlaga, metanol kao nusprodukt reakcije, ili druga molekula gvanidina koja pomaže unutarmolekulski pomak 1,5-vodika). Bez obzira na to, smatramo da ovaj korak ne utječe na kinetiku reakcije.

Drugi dio reakcijskog puta (CYC) obuhvaća ciklizaciju u peteročlani (5C) ili šesteročlani (6C) ciklički međuprodukt. Ovim dijelom energetskog profila dominira barijera za eliminaciju metanola. Izračunata barijera odnosi se na unutarmolekulski prijenos protona koji uključuje četveročlanu cikličku TS strukturu za koju se zna da je vrlo nepovoljna. Eliminacija metanola je proces koji može biti potpomognut vanjskom molekulom (ili molekulama) vode ili drugim molekulama koje doniraju proton što može značajno sniziti reakcijske barijere kao što su pokazali Antol i sur.¹⁹¹ Uz pretpostavku da je sam gvanidin katalizator za pretvorbu **39d_t1** u **41d_t1**, izračunata barijera za eliminaciju metanola snižena je s 88 kJ mol⁻¹ na -72 kJ mol⁻¹. Ostale barijere izračunate duž istraživanih reakcijskih puteva znatno su niže od TS1 i ne smatramo da utječu na brzine reakcije. Ovdje možemo ukratko usporediti barijere za zatvaranje peteročlanog (5C) ili šesteročlanog (6C) prstena. Nastajanje manjeg prstena je uglavnom preferirano, a jedina iznimka je tautomer **4d_t1**. U ovom slučaju, zatvaranje prstena za međuprodukt **37c_t1** je energetski najzahtjevnije s barijerom od 65 (71) kJ mol⁻¹ u odnosu na **36c_t1** kako je izračunato pristupima M06–2X (B3LYP). Za diizopropilni derivat **37b_t2** svi pokušaji optimizacije minimuma nisu uspjeli tako da ne možemo provesti odgovarajuću usporedbu barijera.

Predstavljeni rezultati daju nekoliko važnih značajki koje objašnjavaju reaktivnost gvanidinijevih halogenida s DMAD-om i definiraju omjer produkata. Reakcije započinju termoneutralnom ili blago endergonom adicijom klorovodika na DMAD nakon čega slijedi visoko egzergona tandemna aza-Michaelova adicija/unutarmolekulska ciklizacija. Unutar tandemskog procesa, korak aza-Michaelove adicije izračunat je kao termoneutralan dok se nastali fumaratni međuprodukt ne stabilizira prijenosom protona na fumaratnu podjedinicu. Ovaj se rezultat kvalitativno slaže s poznatom reverzibilnošću reakcije persupstituiranih gvanidina s nezasićenim sustavima¹⁰⁴ što dopušta njihovu upotrebu kao organokatalizatora čak i u prisutnosti jakih elektrofila.^{192,193} Promatrani omjeri produkata uglavnom su u skladu s njihovim izračunatim relativnim Gibbsovim energijama. Glavna razlika proizlazi iz niske zastupljenosti ili izostanka produkata koji nastaju ciklizacijom maleatnog međuprodukta **35(b-d)**. Literaturni podaci o DABCO kataliziranoj adiciji različitih nukleofila na DMAD ukazuju na jaku ovisnost *E/Z* omjera adukata o strukturi nukleofila.¹⁹⁴ Zanimljivo je da se amidi, karboksilati i amino alkoholi adiraju na DMAD dajući isključivo derivate fumarata, dok alkoholi daju smjesu fumarata i maleata. Jaka dominacija produkata koji proizlaze iz međustrukture tipa fumarata implicira sličnost nukleofilne aktivnosti gvanidina s amidima i karboksilatima. Kao što je već spomenuto, unutarmolekulska vodikova veza koja se javlja u strukturama **34(b-d)** dodatno potpomaže nastajanje fumaratnog međuprodukta ako je dostupan vanjski izvor protona. Kad je međuprodukt formiran, preferiranost ciklizacije na bližu ili udaljenu karboksilnu skupinu regulirana je stabilnošću konačnog produkta.

Potaknuti usklađenošću izračunatih stabilnosti mogućih produkata sa strukturama izoliranih spojeva, ispitali smo i uspješnost drugih odabranih DFT metoda u predviđanju produkata AMA/CYC reakcije. Rezultati su prikazani u tablici 5.

Tablica 5. Relativne Gibbsove energije (ΔG_{rel}) mogućih izomernih produkata izračunate primjenom odabranih DFT pristupa.

	Eksp.	M08-HX		M06-2X		M11		B3LYP		wB97xD	
	<i>Y</i>	ΔG_{rel}	<i>Y</i>	ΔG_{rel}	<i>Y</i>	ΔG_{rel}	<i>Y</i>	ΔG_{rel}	<i>Y</i>	ΔG_{rel}	<i>Y</i>
41b_t1	1,00	0,0	1,00	0,0	1,00	0,1	0,94	0,0	1,00	0,3	0,90
<i>E-41b_t1</i>	0,23	2,7	0,34	1,7	0,51	0,0	1,00	4,9	0,14	0,0	1,00
41b_t2	-	9,0	0,03	12,2	0,01	8,2	0,04	8,1	0,04	4,8	0,15
<i>E-41b_t2</i>	-	11,6	0,01	12,1	0,01	14,2	0,00	11,1	0,01	9,0	0,03
42b_t1	-	48,3	0,00	45,7	0,00	45,3	0,00	62,3	0,00	52,3	0,00
42b_t2	-	43,5	0,00	40,9	0,00	38,0	0,00	59,3	0,00	43,4	0,00
41c_t1	-	21,7	0,00	31,2	0,00	26,8	0,00	22,1	0,00	21,3	0,00
<i>E-41c_t1</i>	-	33,3	0,00	41,9	0,00	35,1	0,00	29,6	0,00	28,3	0,00
41c_t2	1,00	4,3	0,18	14,0	0,00	15,9	0,00	2,0	0,45	12,8	0,01
<i>E-41c_t2</i>	-	25,9	0,00	32,3	0,00	38,1	0,00	17,5	0,00	30,2	0,00
42c_t1	0,33	0,9	0,69	8,8	0,03	4,0	0,20	11,1	0,01	0,0	1,00
42c_t2	0,39	0,0	1,00	0,0	1,00	0,0	1,00	0,0	1,00	4,6	0,16
41d_t1	0,50	2,1	0,44	4,7	0,15	0,0	1,00	10,5	0,01	0,1	0,96
<i>E-41d_t1</i>	-	10,2	0,02	11,5	0,01	8,8	0,03	15,1	0,00	8,4	0,03
41d_t2	1,00	0,0	1,00	0,0	1,00	0,5	0,83	0,0	1,00	0,0	1,00
<i>E-41d_t2</i>	-	8,5	0,03	12,7	0,01	9,1	0,03	14,0	0,00	7,6	0,05
42d_t1	-	14,6	0,00	15,2	0,00	11,7	0,01	31,3	0,00	17,9	0,00
42d_t2	-	18,1	0,00	18,9	0,00	14,8	0,00	36,6	0,00	22,2	0,00

Iz pregleda podataka vidimo da je najbolje slaganje s eksperimentom dobiveno primjenom M08-HX pristupa. Izvrsno slaganje je postignuto za produkte reakcije polazeći iz **4b**×HCl i **4d**×HI. Računski rezultati za **42c_t1** i **42d_t2** daju njihovu veću očekivanu zastupljenost. Ostale DFT metode daju isti trend stabilnosti mogućih izomernih struktura, ali njihove međusobne razlike u energijama su veće, odnosno manje stabilni izomeri ne bi bili primijećeni u reakcijskim smjesama. Neočekivano, B3LYP pristup je dao druge najbolje rezultate i on je jedina metoda pored M08-HX koja je predvidjela značajan udio **41c_t2** produkta u reakcijskoj smjesi. Možemo također napomenuti da sve primijenjene metode predviđaju niske relativne stabilnosti izomera *E-41c* i *E-41d* što je u skladu s njihovim odsustvom u reakcijskim smjesama.

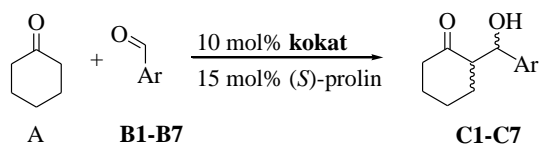
4.3. Ispitivanje kokatalitičkog i katalitičkog utjecaja odabranih spojeva na modelnim reakcijama

Kako je prethodno navedeno, jedan od ciljeva rada je upotrijebiti sintetizirane gvanidinijeve soli kao katalizatore i kokatalizatore u odabranim kemijskim reakcijama. Pregledom literature, primjena ciljnih molekula u (*S*)-prolinom kataliziranoj aldolnoj reakciji se nametnula kao optimalan izbor. Zbog prisustva dodatnih funkcijskih skupina u strukturi novopripremljenih gvanidina, te prostorno nesimetrične građe novih policikličkih derivata,

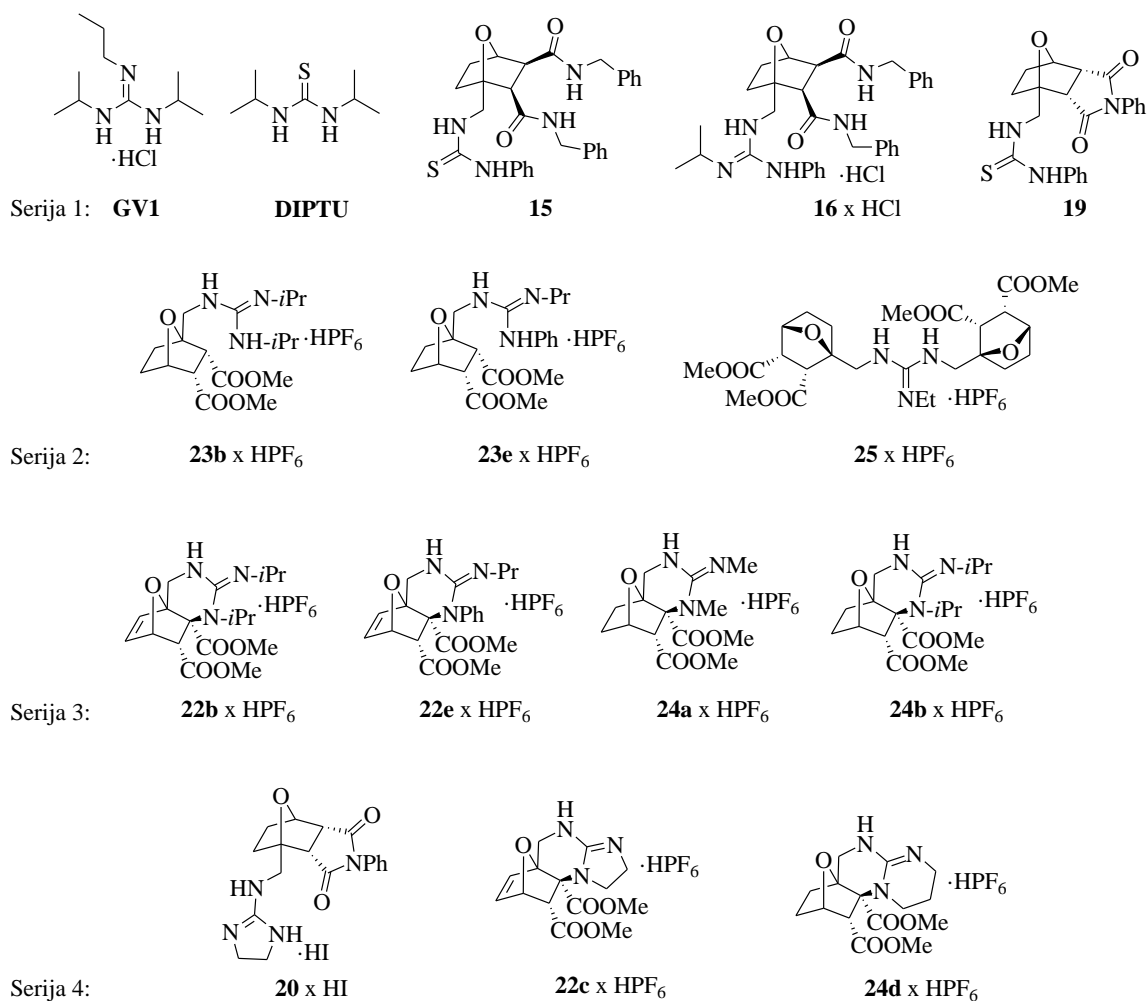
očekivan je pozitivan utjecaj na diastereoselektivnost i enantioselektivnost u odnosu na TBD.¹⁰ U reakcijama kokatalize većinom su korištene heksafluorfosfatne soli iako se pokazalo kako tetrafluorboratna sol gvanidinskog kokatalizatora daje bolje rezultate.¹⁰ Prednost heksafluorfosfatne soli je manja sklonost hidrolizi aniona,¹⁷³ kao i stvaranju kompleksa vodikovom vezom¹⁹⁵ u odnosu na tetrafluorboratni anion, što u našem slučaju može igrati važnu ulogu.

4.3.1. Kokatalitički efekt odabranih spojeva u (*S*)-prolinom kataliziranoj aldolnoj reakciji

Prije osvrta na rezultate kokatalize potrebno je definirati izraze koji će biti upotrijebljeni dalje u tekstu. Dva su tipa provedenih reakcija s obzirom na otapalo, reakcije gdje je cikloheksanon i reaktant i otapalo u reakciji i drugi tip gdje je volumen korištenog cikloheksanona prepolovljena s 414 μL na 207 μL , a razlika od 207 μL je nadomještena s nekim od organskih otapala (navedenim dalje u tekstu). Radi lakšeg izražavanja/pisanja u daljnjem tekstu prema reakcijama bez dodanog otapala, dakle samo cikloheksanon, bit će referirano kao reakcije bez otapala, a reakcije u kojima je količina cikloheksanona smanjena za pola, a ostatak volumena nadopunjen nekim organskim otapalom kao reakcije s otapalom. Također, treba naglasiti kako je za većinu spojeva praćen samo utjecaj na diastereoselektivnost reakcije, a za kokatalizator **24d**×HPF₆ praćena je i enantioselektivnost reakcije na primjeru više različitih aldehida. Modelna aldolna reakcija katalizirana (*S*)-prolinom i lista uporabljenih kokatalizatora prikazana je na slici 31.



- B1** 4-kloro-fenil
B2 3-hidroksi-fenil
B3 4-etil-fenil
B4 4-bromo-fenil
B5 2-nitro-fenil
B6 3-nitro-fenil
B7 4-nitro-fenil

kokat:

Slika 31. Shema reakcije katalizirane (*S*)-prolinom i lista korištenih kokatalizatora.

Tablica 6. Kokatalitička aktivnost gvanidinijevih-oksantorbornana u aldolnoj reakciji kataliziranoj (*S*)-prolinom.¹

Unos	Kokat.	t / °C (ot.) ²	<i>anti:sin</i> ³	Prinos ⁴ /% (konv./%) ³
1.	Bez	s.t.	67:33	53 (73)
2.	Bez	s.t. (MeOH)	78:22	90 (95)
3.	Bez	-4-4	84:16	14 (18)
4. ⁵	Bez	-20	91:9	9 (11)
5.	GV1	s.t.	69:31	54 (78)
6.	DIPTU	s.t.	76:24	65 (90)
7.	15	s.t.	69:31	54 (78)
8.	15	s.t. (MeOH)	79:21	93 (99)
9.	15	s.t. (DCM)	70:30	20 (59)
10.	16 ×HCl	s.t.	70:30	55 (73)
11.	16 ×HCl	s.t. (MeOH)	80:20	88 (97)
12.	16 ×HCl	s.t. (DCM)	73:27	28 (72)
13.	16 ×HCl	s.t. (ACN)	70:30	38 (63)
14.	16 ×HCl	s.t. (DMF)	58:42	79 (96)
15. ⁶	16 ×HCl	-20 (MeOH)	95:5	80 (84)
16.	16 ×HCl	50 (MeOH)	46:54	40 (96)
17. ⁷	16 ×HCl	-	66:34	22 (44)
18.	19	s.t.	79:21	75 (93)
19.	19	s.t. (MeOH)	78:22	83 (94)
20.	20 ×HI	s.t.	83:17	82 (97)
21.	20 ×HI	s.t. (MeOH)	74:26	85 (94)
22.	20 ×HI	-4-4	86:14	35 (40)
23. ⁵	20 ×HI	-20	95:5	13 (19)
24.	22b ×HPF ₆	s.t.	69:31	58 (87)
25.	22c ×HPF ₆	s.t.	84:16	62 (97)
26.	22e ×HPF ₆	s.t.	75:25	75 (90)
27.	23b ×HPF ₆	s.t.	75:25	73 (90)
28.	23e ×HPF ₆	s.t.	79:21	84 (92)
29.	24a ×HPF ₆	s.t.	76:24	80 (94)
30.	24b ×HPF ₆	s.t.	73:27	75 (84)
31.	25 ×HPF ₆	s.t.	88:12	90 (90)

- Bez otapala: 414 μ L, 4 mmol cikloheksanona, 0,4 mmol 4-klorbenzaldehida (**B1**); s otapalom: 207 μ L, 2 mmol cikloheksanona, 0,4 mmol **B1**, 207 μ L otapala. Za sve reakcije 0,06 mmol (*S*)-prolina (15 mol%), i 0,04 mmol (10 mol%) kokatalizatora. Vrijeme reakcije 48 sati osim ako nije drugačije navedeno;
- s.t = 18-20°C; podaci o otapalu (ot.) su dani u zagradi
- Određeno iz ¹H-NMR sirove reakcijske smjese usporedbom sa spojevima prethodno objavljenim u literaturi.
- Izolirano iskorištenje nakon kromatografije na koloni.
- Vrijeme reakcije 164 sata.

6. Vrijeme reakcije 338 sati.
7. HSVM-NG. U posuda od 10 mL od nehrđajućeg čelika dodana je reakcijska smjesa i jedna kuglica od nehrđajućeg čelika $d=12$ mm, reakcija se izvodi 3 sata, na 30 Hz na vibracijskom mlinu.

Kao preliminarni eksperiment, provedena je reakcija katalizirana (*S*)-prolinom bez otapala i kokatalizatora (tablica 6, unosi 1, 3 i 4), gdje je pri sobnoj temperaturi dobiven skromni omjer od 67:33 (*anti:sin*), što je u skladu s literaturom.¹⁰ Očekivano, snižavanjem temperature raste dijastereoselektivnost na 84:16 u rasponu od -4 °C do 4 °C do vrlo dobrog omjera od 91:9 na -20 °C uz istovremeni značajan pad prinosa reakcije. Primijećeno je i povećanje dijastereoselektivnosti (78:22) i prinosa (90 %) kada je u reakciju dodan metanol kao otapalo (tablica 6 unos 2). Pozitivan utjecaj protonskih otapala na selektivnost reakcije je poznata iz literature, a to su iskoristili Emma i suradnici te su pažljivim podešavanjem omjera vode i metanola postigli vrlo visoke dijastereo- i enantioselektivnosti reakcije.¹⁹⁶

Utjecaj kokatalizatora je prvo ispitan na jednostavnom alifatskom acikličkom gvanidinu u obliku hidroklorida (**GV1**) i derivatu tiouree **DIPTU**. Dodavanjem spoja **GV1** kao kokatalizatora, dobiven je gotovo isti rezultat selektivnosti i iskorištenja (unos 5) kao za reakciju bez katalizatora, što ukazuje da nema povoljnih interakcija koje poboljšavaju selektivnost, ali niti primjetnog negativnog utjecaja dodanog kokatalizatora. Spoj **DIPTU** je pokazao nešto bolje rezultate u obje praćene metrike (unos 6). Daljnji rezultati se odnose na gvanidine i tiouree koji uključuju oksanorbornansku podjedinicu. Za kokatalizator **19** dobiveno je dodatno povećanje u obje testirane metrike u usporedbi s **GV1** i **DIPTU**, a rezultati su, u pogledu prinosa reakcije, nešto malo lošiji u odnosu na reakciju u metanolu bez kokatalizatora (unos 2). Unutar prve skupine kokatalizatora usporedili smo i kokatalitičku aktivnost derivata tiourea **15** i **19** s gvanidinijevom soli **16**×HCl. Provođenje reakcije uz kokatalizator **19** u uvjetima bez otapala i u metanolu praktički nije imao učinak na dijastereoselektivnost, ali primjena metanola kao otapala dovodi do malog povećanja iskorištenja (sa 75 na 83%, unosi 18 i 19). Međutim, rezultat u metanolu je gotovo identičan situaciji kada nije upotrijebljen kokatalizator (unos 2).

Uvođenjem dodatnih amidnih skupina (derivati **15** i **16**×HCl) željelo se postići daljnje povećanje stabilnosti kokatalitičkog kompleksa zbog dodatnih skupina sposobnih za interakciju putem vodikovih veza, odnosno pružanjem "ruke pomoći". Primjena oba ova kokatalizatora (**15** i **16**×HCl) je rezultirala dijastereoselektivnošću usporedivom s rezultatima katalize samo (*S*)-prolinom neovisno o otapalu. Tek je snižavanjem temperature na -20 °C

(unos 15) i uz produljeno vrijeme reakcije (338 sati) dobiven zadovoljavajući omjer dijastereoizomera od 95:5 uz 80 %-tno iskorištenje. Ovdje valja napomenuti da je (*S*)-prolin djelomično topljiv u reakcijskim uvjetima bez otapala, a potpuno je otopljen kada je dodan metanol. Stoga je razumno pretpostaviti da je topivost (*S*)-prolina u metanolu, a ne učinak spoja **16**×HCl, najvjerojatniji čimbenik koji pridonosi ovim rezultatima, dok je utjecaj kokatalizatora zanemariv. Provođenjem reakcije, uočili smo i nisku topljivost kokatalizatora **15** i **16**×HCl bez dodatka otapala, a u slučaju **15**, čak i uz metanol kao otapalo. Stoga smo pristupili ispitivanju utjecaja i dodatnih odabranih otapala (DCM, CH₃CN, DMF). Kada je diklormetan korišten kao otapalo (unos 9 i 12), dijastereoselektivnost je ostala gotovo ista kao i u reakciji bez otapala, a prinos reakcije se drastično smanjio (20 % iskorištenja za **15** i 28 % za **16**×HCl). Kokatalitička aktivnost spoja **16**×HCl je ispitana i u CH₃CN i u DMF-u. Dijastereoselektivnost reakcije u acetonitrilu je bila gotovo ista kao i u reakciji bez otapala uz primijećeno smanjenje iskorištenja (s 55 na 38 %). Dimetil-formamid je, s druge strane, pokazao suprotno djelovanje, smanjujući selektivnost (52:48, unos 14) uz povećanje prinosa produkata na 79 %. Dakle, analiza ovih rezultata jasno pokazuje da diamidne skupine na oksanorbornanskom dijelu molekule ne pridonose bitno povećanju selektivnosti u našoj ispitivanoj reakciji. Pripadnici sljedećih skupina kokatalizatora (Serije 2-4, slika 31) su bili potpuno otopljeni u samom cikloheksanonu.

Sljedeća modifikacija strukture kokatalizatora uključivala je heksafluorfosfatni anion (slika 31). Kako je na početku poglavlja spomenuto, u literaturi se tetrafluorboratni anion pokazao kao bolji odabir¹⁰, ali zbog njegove veće tendencije hidrolizi u odnosu na heksafluorfosfat odlučili smo se za potonji.¹⁷³ Serije primijenjenih kokatalizatora podijeljene su prema strukturnim svojstvima pa su tako pripadnici serije 2 derivati oksanorbornana supstituirani gvanidinskom skupinom na način da je omogućena određena fleksibilnost gvanidinske podjedinice. Kokatalizatori **23b**×HPF₆ i **23e**×HPF₆ (unos 27 i 28) pokazali su bolju dijastereoselektivnost i bolji prinos reakcije u odnosu na reakciju bez kokatalizatora, usporedivu s tiouream **19**. Pri tome su nešto bolji rezultati dobiveni za spoj **23e**×HPF₆ (79:21, 84 %) u odnosu na **23b**×HPF₆ (75:25, 73 %). Od tri pripadnika ove serije, kokatalizator **25**×HPF₆ je pokazao najbolju dijastereoselektivnost (88:12, unos 31) postižući prinos reakcije od 90 %.

Zajedničko svojstvo kokatalizatora - pripadnika serije 3 jest policiklička struktura kod koje je gvanidinska skupina kovalentnom vezom vezana za oksanorbornansku podjedinicu.

Time je uklonjena njena fleksibilnost, ali i strogo definirana usmjerenost NH veza u prostoru. Ovoj skupini pripadaju policiklički gvanidinijevi heksafluorofosfati **22x** i **24x** tipa. Kokatalizatori **22b**×HPF₆, **22e**×HPF₆, **24a**×HPF₆ i **24b**×HPF₆ daju dijastereoselektivnost u rasponu od 69:31 do 76:24 (unos 24, 26, 29 i 30), a prinos reakcije raste paralelno s povećanjem dijastereoselektivnosti. Dakle, uključivanje gvanidinske podjedinice u rigidnu policikličku strukturu nije bitno utjecalo na selektivnost reakcije. Zanimljivo je istaknuti da su u navedenoj skupini (serija 3) najlošije rezultate dali spojevi s diizopropilnim skupinama, a nezasićeni oksanorbornenski derivat **22b**×HPF₆ se pokazao lošijim kokatalizatorom od zasićenog analoga **24b**×HPF₆. Marginalno bolji od ostala tri pripadnika ove serije bio je **24a**×HPF₆ s metilnim skupinama na gvanidinskoj podjedinici. Ove rezultate možemo objasniti prisustvom alkilnih skupina u blizini mjesta vezanja prolina ili supstrata koje vjerojatno nepovoljno utječe na dijastereoselektivnost. Naime, kristalna struktura spoja **22f**×HPF₆ (Dodatak, slika D 69) jasno pokazuje nepovoljnu usmjerenost NH veza za ostvarivanje stabilne supramolekulske interakcije sa supstratom ili (S)-prolinom. Ista organizacija strukture je utvrđena za **22e**×HPF₆ na temelju NMR spektara, te se s velikom vjerojatnošću može očekivati ista usmjerenost NH veza u ovoj skupini kokatalizatora.

Zadnja skupina kokatalizatora predstavlja derivate kojima je zajednički strukturni element usmjerenost dviju NH veza. Od tri predstavnika serije 4 (slika 31) kokatalizator **20**×HI jedini nema gvanidinsku skupinu ugrađenu u policiklički skelet i kao protuion ima jodid. S druge strane, valja istaknuti strukturnu analogiju spojeva **22c**×HPF₆ i **24d**×HPF₆ i poznatih baza DBN i TBD, i stoga njihova sklonost stvaranju asocijata putem vodikove veze je očekivana. Primjena spoja **20**×HI kao kokatalizatora rezultirala je dijastereomernim omjerom od 83:17 (unos 20) uz 82% iskorištenja. Zanimljivo je spomenuti da je primjena metanola kao otapala, u reakciji uz **20**×HI kao kokatalizator, dovela do rušenja dijastereoselektivnosti na razinu rezultata bez primjene kokatalizatora. Na temelju toga, pretpostavljamo da metanol sprječava nastajanje kokatalitičkog kompleksa s gvanidinskim derivatima i sam sudjeluje u stvaranju supramolekulskih asocijata s prolinom. Kokatalizator **22c**×HPF₆ je dao slične rezultate kao i **20**×HI (84:16, tablica 6, unos 25), ali uz dosta niži prinos. Dobiveni rezultati za ova dva kokatalizatora su usporedivi s derivatom **25**×HPF₆ što upućuje da bi usmjerenost NH veza i optimalnu prostornu organizaciju dvaju oksanorbornanskih podjedinica u spoju **25**×HPF₆ trebalo detaljnije istražiti. Tijekom prošle godine, u Laboratoriju su provedene i reakcije

kokatalize furfuralgvanidinijevima solima **4c**×HPF₆ i **4c**×HI.¹⁹⁷ U reakciji provedenoj na sobnoj temperaturi dobiveni su *dr* 92:8 uz 65% prinosa (**4c**×HPF₆) odnosno 89:11 *dr* i 72% prinosa (**4c**×HI). Kako vidimo, rezultati dobiveni primjenom policikličkih gvanidina **20**×HI i **22c**×HPF₆ su nešto lošiji u kontekstu dijastereoselektivnosti, a usporedivi po prinosu reakcije.

Najbolji rezultati su ostvareni uz kokatalizator **24d**×HPF₆ gdje je u reakciji na sobnoj temperaturi ostvaren prinos reakcije od 88 % uz dijastereomerni omjer od 92:8. Ovaj rezultat je nešto bolji u odnosu na primjenu furfuralgvanidinijeve soli **4d**×HI gdje je utvrđen dijastereomerni omjer od 88:12 uz prinos od 75 %.¹⁹⁷ Imajući u vidu sve ove rezultate, katalitičku aktivnost spoja **24d**×HPF₆ smo ispitali i u reakcijama s odabranim derivatima benzaldehida, a dodatno smo pratili i enantioselektivnost reakcije.

Tablica 7. Kokatalitička aktivnost **24d**×HPF₆ u aldolnoj reakciji kataliziranoj (*S*)-prolinom.¹

Unos	Arilaldehid	<i>t</i> / °C ² (<i>s.t.</i> ≈18 °C)	<i>anti: sin</i> ³	Prinos/% ⁴ (konv./%) ³	<i>ee</i> /% ⁵
1.	B1	<i>s.t.</i>	92:8	88 (97)	80
2. ⁶	B1	<i>s.t.</i>	44:66	48 (99)	racemat
3.	B1	<i>s.t.</i> (MeOH)	79:21	80 (93)	33
4.	B1	10±1	94:6	93 (97)	95
5.	B1	0±1	96:4	70 (86)	99
6.	B2	<i>s.t.</i>	79:21	65 (89)	55
7.	B3	<i>s.t.</i>	83:17	53 (66)	84
8.	B4	<i>s.t.</i>	85:15	95 (98)	95
9.	B5	<i>s.t.</i>	94:6	93 (99)	98
10.	B5	0±1	98:2	97 (99)	>99.5
11.	B6	<i>s.t.</i>	87:13	97 (99)	89
12.	B7	<i>s.t.</i>	86:14	96 (99)	92
13.	B7	0±1	94:6	97 (>99)	95

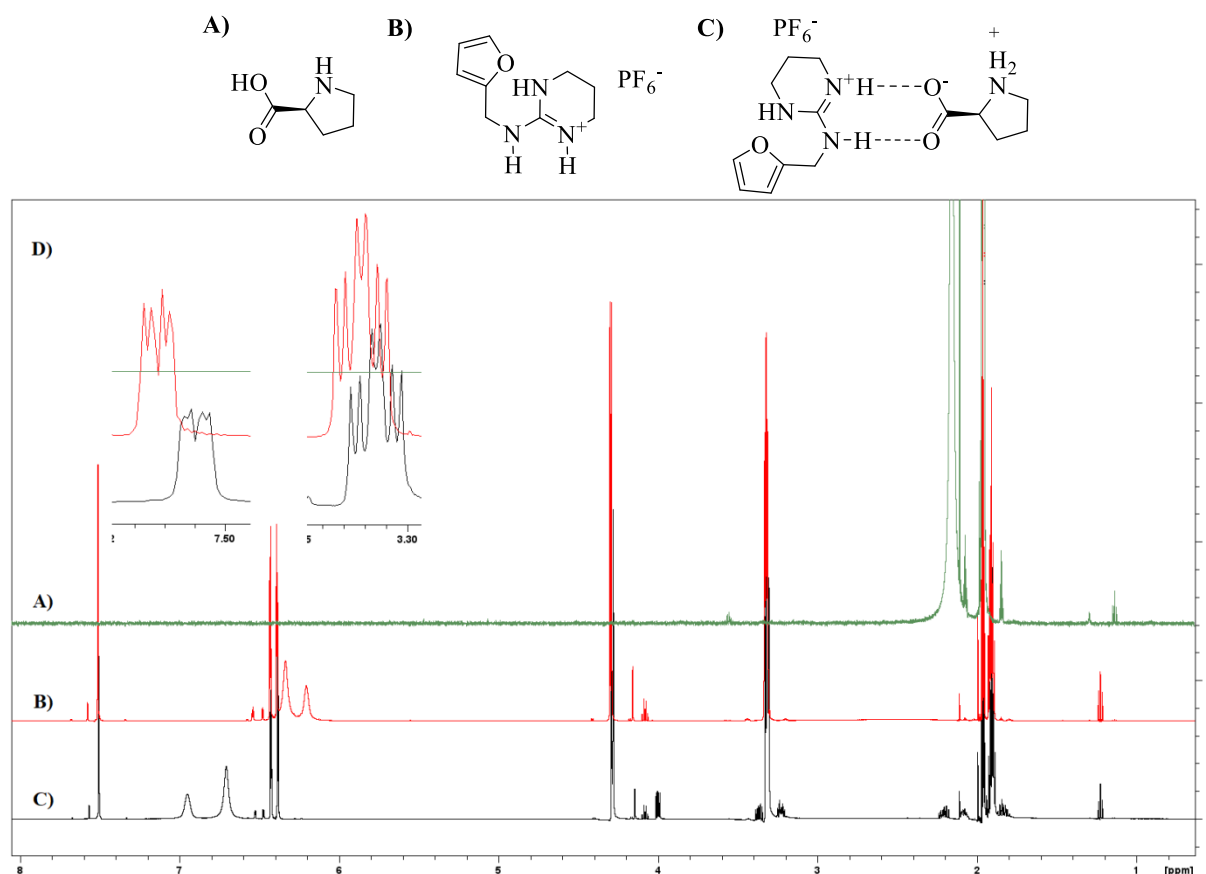
1. Reakcija bez otapala: 414 μL, 4 mmol cikloheksanona, 0,4 mmol arilaldehida; s otapalom: 207 μL, 2 mmol cikloheksanona; 0,4 mmol arilaldehida; 207 μL otapala. Za sve reakcije 0,06 mmol (*S*)-prolina (15 mol %) osim ako nije drugačije navedeno, i 0,04 mmol (10 mol%) **24d**×HPF₆, vrijeme reakcije 48 sati.
2. *s.t.* = sobna temperatura = 18-20 °C; za reakciju s otapalom, otapalo je navedeno u zagradi
3. Određeno iz ¹H-NMR sirove reakcijske smjese usporedbom sa spojevima prethodno objavljenim u literaturi.
4. Izolirani prinos nakon kromatografije na koloni.
5. Određeno kiralnim HPLC-om na izoliranim produktima reakcije za glavni, *anti*, dijastereoizomer.
6. Korišten je neutralni **24d**, bez (*S*)-prolina.

Primjenom kokatalizatora **24d**×HPF₆ u (*S*)-prolinom kataliziranoj aldolnoj reakciji 4-klorbenzaldehida i cikloheksanona, u reakciji bez otapala, na sobnoj temperaturi, postignut je

prinos od 88% uz 92:8 *dr*, i 80 % *ee* (tablica 7, unos 1). Iako je do sada u većini slučajeva dodavanje metanola kao otapala dovelo do povećanja dijastereoselektivnosti i iskorištenja reakcije iz unosa 3, u tablici 7 možemo vidjeti lošiji *dr* i drastično smanjenje enantioselektivnosti s 80 % (unos 1) na 33 %. Kao što je spomenuto kod spoja **20**×HI (vidi gore), ovi rezultati su vrlo slični rezultatima reakcije u metanolu, bez kokatalizatora, i upućuju na blokiranje nastajanja kompleksa kokatalizator – (*S*)-prolin. Daljnje povećanje dijastereoselektivnosti i enantioselektivnosti reakcije postignuto je snižavanjem temperature (unos 1, 4 i 5) uz relativno mali utjecaj na prinos. Za usporedbu, provedena je i reakcija s neutralnim spojem **24d** bez prolina i u ovoj reakciji je dobiven inverzni d. r. od 44:66 uz, u usporedbi sa svim ostalim reakcijama, skromni prinos od 48 %. Kao što je i očekivano, uz izostanak (*S*)-prolina kao induktora kiralnosti, nastaje racemični produkt. Vrlo dobri rezultati su postignuti i za ostale korištene ariladehide (**B2-B7**). Najbolji *ee* pri sobnoj temperaturi postignut je za **B5** (98%, unos 9), a nešto niže vrijednosti su dobivene s **B4** (95%, unos 8) i **B7** (92 %, unos 12). Također, za reaktant **B5** je dobivena najbolja enantioselektivnost od >99,5 % s *dr* od 98:2 i odličnim iskorištenjem od 97 % na 0 °C (unos 10). Zanimljivo je primijetiti da prisustvo nitro skupine u položaju 2- aldehida **B5** nema negativni efekt koji bi proizašao iz elektronskog ili steričkog ometanja prilaska katalizatora, nego se na temelju usporedbe s rezultatima za **B7** može pretpostaviti njeno sudjelovanje kao dodatno vezno mjesto. Kod 3-hidroksi derivata **B2** (unos 6) dobiven je pad dijastereoselektivnosti (79:21) i enantioselektivnosti (55 %) kao i kada je dodan metanol što ukazuje na negativan utjecaj protonskih skupina. Na kraju, osrednje vrijednosti za **B3** (unos 7) i **B6** (unos 11) možemo pripisati slaboj aktivaciji karbonilne skupine u reakciji.

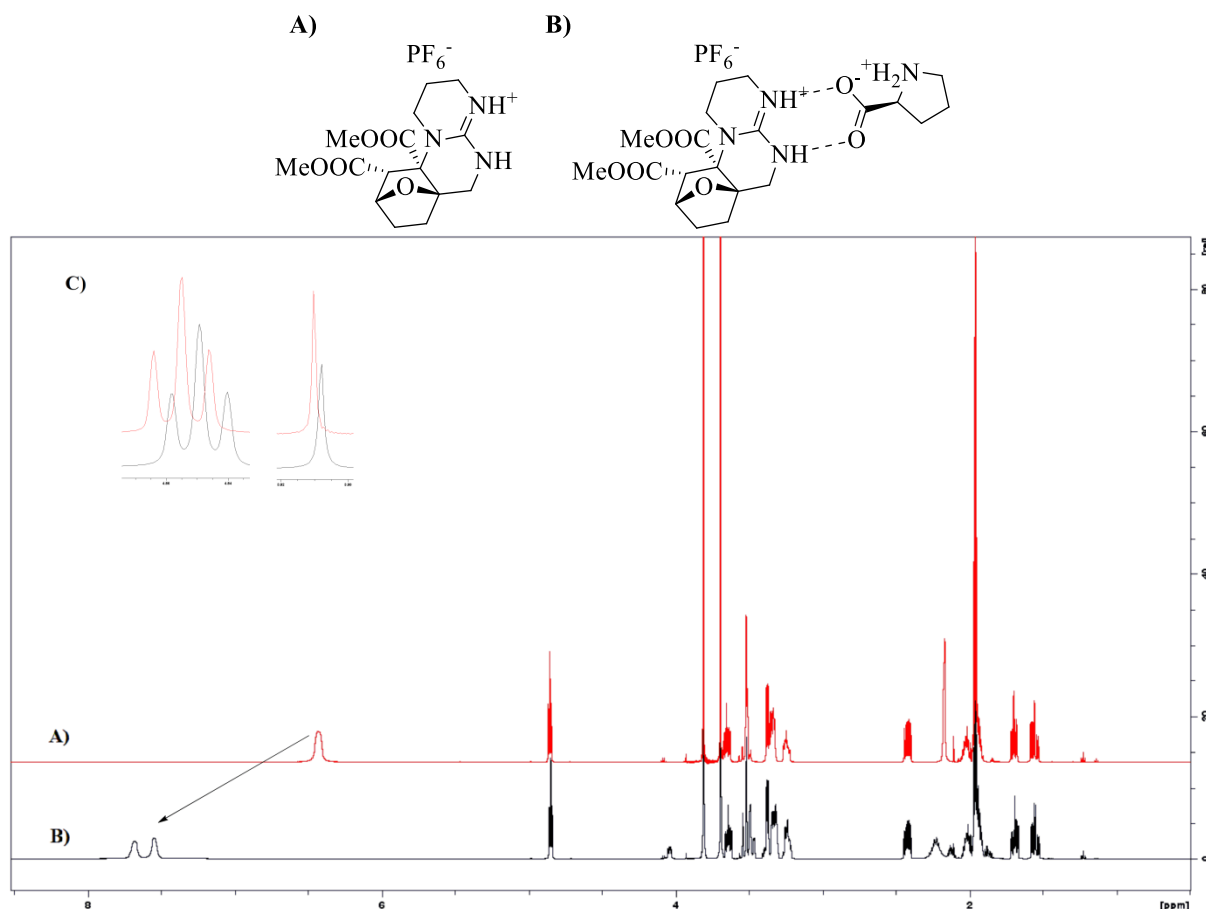
Kako je već prikazano u poglavlju 2.5. dodavanje kokatalizatora u prolinom kataliziranu reakciju dovodi do povećanja pK_a prolina uslijed specifične interakcije karboksilne skupine s NH protonima gvanidina. Ovakvo povećanje pK_a može utjecati na brzinu reakcije prijenosa protona s karboksilne skupine prolina na karbonilnu skupinu aldehida (shema 5).¹⁴² Isto tako je već spomenuta slaba topivost prolina u aprotičnim organskim otapalima i dodavanje kokatalizatora dovodi do povećanja topivosti prolina,¹⁴⁵ što pozitivno utječe na ishod reakcije. Praćenjem pomaka karakterističnih signala (NH signali tiouree, preko kojih se ona veže na karboksilnu skupinu prolina) u ¹H-NMR spektru utvrđen je pomak signala prema većim vrijednostima kemijskih pomaka uslijed kompleksiranja.¹⁴⁵ Na isti način istražili smo utjecaj odabranih gvanidina na prolin u acetonitrilu.

Razlike u topivosti, odnosno utjecaj gvanidina na povećanje topivosti (*S*)-prolina se najbolje vidi u $^1\text{H-NMR}$ spektrima kad je kao otapalo korišten deuterirani acetonitril (slika 32). Spektar A (slika 32) jasno pokazuje slabu topivost prolina u acetonitrilu. Dodatkom soli $4\mathbf{d}\times\text{HPF}_6$ dolazi do znatnog pojačanja signala prolina (slika 32 C). Također, u spektru se jasno vide pomaci NH signala gvanidina prema nižim poljima (spektre B i C, slika 32) koji odgovaraju procesu kompleksiranja (slika 32 C) što je u skladu sa literaturom.¹⁴⁵



Slika 32. $^1\text{H-NMR}$ spektri u CD_3CN A) (*S*)-prolina, B) $4\mathbf{d}\times\text{HPF}_6$, C) ekvimolarna smjesa $4\mathbf{d}\times\text{HPF}_6$ i (*S*)-prolina, pretpostavljena interakcija, D) uvećani dio spektra signala furanskog prstena i propilenske poveznice.

Spoj $24\mathbf{d}\times\text{HPF}_6$ u interakciji s (*S*)-prolinom pokazuje iste trendove u pomacima signala spektra (slika 33).



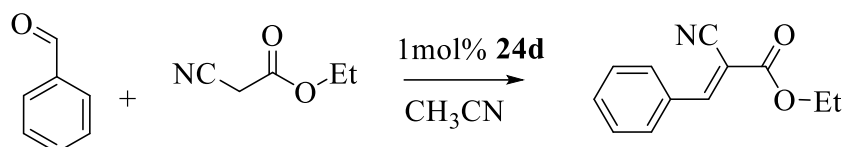
Slika 33. $^1\text{H-NMR}$ spektar u CD_3CN A) spoja $24\text{d} \times \text{HPF}_6$, B) kompleks $24\text{d} \times \text{HPF}_6$ -(*S*)-prolin, pretpostavljena interakcija C) uvećani dio spektra C-H signala oksa-mosta i metilnih signala esterske skupine.

Ovdje se vidi pomak dva NH signala prema većim kemijskim pomacima uz cijepanje proširenog singleta u dva proširena singleta uslijed interakcije sa prolinom. Isto tako vidljivi su i mali pomaci C-H signala prema višim poljima (slika 33 C).

4.3.2. Knoevenagelova reakcija katalizirana spojem 24d

Budući da je spoj $24\text{d} \times \text{HPF}_6$ pokazao najbolje kokoatalitičko djelovanje, iskorišten je kao katalizator u Knoevenagelovoj reakciji pri čemu je praćena početna kinetika nastajanja produkta UV/VIS spektroskopijom u području od 400 do 200 nm. Dobiveni rezultati konverzije u vremenu su uspoređeni s rezultatima za *N,N,N'*-tris(3-dimetilaminopropil)-gvanidin (DMAPA)⁵⁶ pripremljenim tijekom rada Laboratorija za fizikalno-organsku kemiju, a koji nisu dio ovoga rada, te s rezultatima dobivenim za komercijalne baze TBD, MTBD i

TMG. U literaturi je opisan niz primjera primjene navedenih komercijalnih katalizatora, a primjeri navedeni u poglavlju 2.2 jasno pokazuju sljedeći trend aktivnosti: TBD > MTBD > TMG. Aktivnost katalizatora DMAPA, u reakciji transesterifikacije biljnih ulja, je usporediva s onom dobivenom za TBD.¹⁹⁸ Kako je reakcija najbrža u početnim trenucima, u ovoj usporedbi smo se ograničili na praćenje inicijalne kinetike tijekom prvih 60 minuta.



Shema 16. Katalizirana Knoevenagelova reakcija.

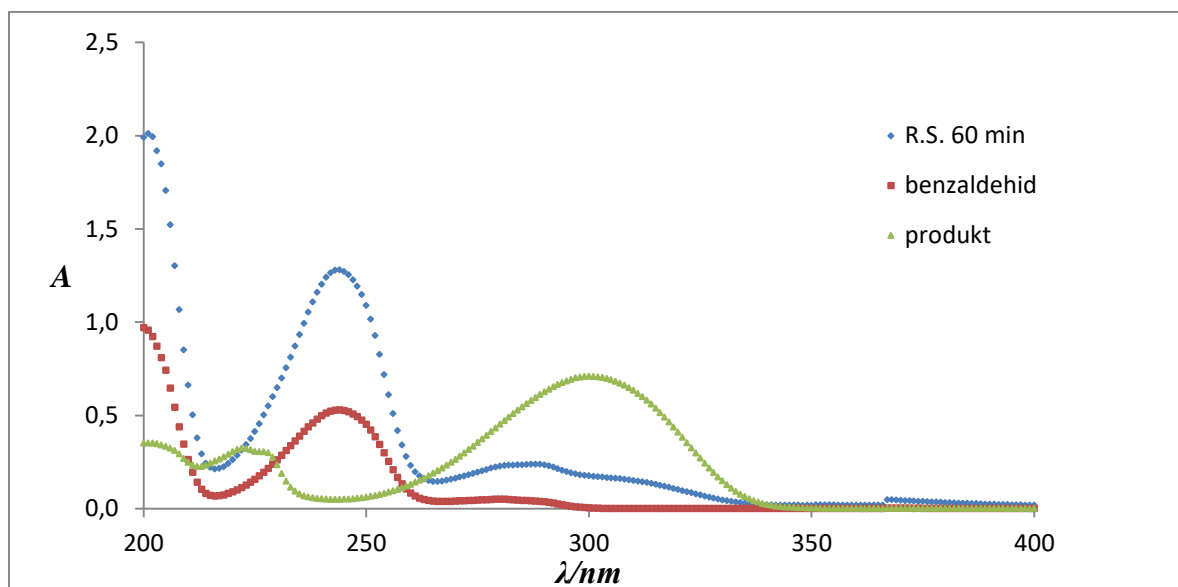
Katalitičko djelovanje baze **24d** je ispitano na reakciji etil-cijano-acetata i svježe predestiliranog benzaldehida (shema 16). Spoj **24d**×HPF₆ je neutraliziran netom prije korištenja, a neutralna baza je odvojena ispiranjem s diklormetanom, uparavanjem i sušenjem. Reakcija je praćena unutar jednog sata pri čemu je uzorak uziman svakih 15 minuta. Za praćenje promjena u UV/VIS spektru odabrana je valna duljina od 306 nm gdje benzaldehid ima apsorbanciju 0,0020, a produkt apsorpcijski maksimum u blizini ($A_{\max}(300 \text{ nm}) = 0,7100$, $A(306 \text{ nm}) = 0,6828$). Ovaj odabir valne duljine osigurava neometano praćenje nastanka produkta bez preklapanja s reaktantom (slika 34). Za istu valnu duljinu određen je molarni apsorpcijski koeficijent ε za produkt reakcije prema jednadžbi:

$$A = \varepsilon \times l \times c \quad (9)$$

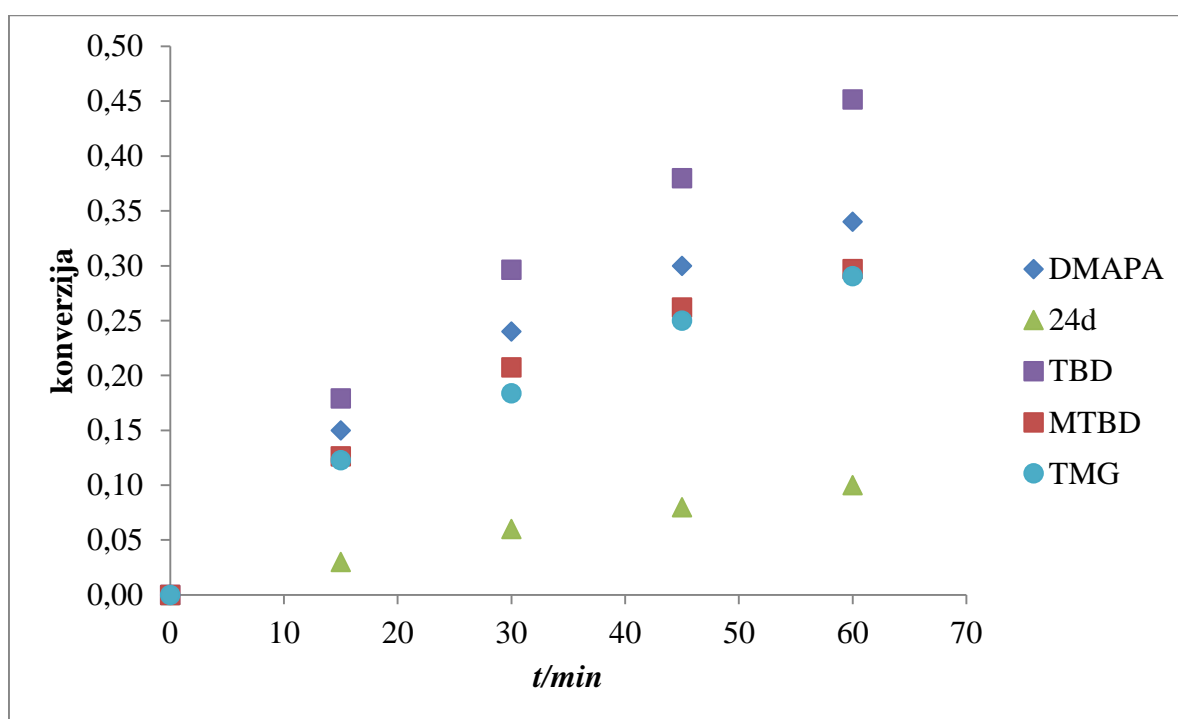
Gdje je A eksperimentalno određena apsorbancija, ε molarni apsorpcijski koeficijent izražena u $\text{dm}^2 \text{ mol}^{-1}$, l je duljina optičkog puta izražena u decimetrima (dm), a c molarna koncentracija izražena u mol dm^{-3} . Iz gornje jednadžbe proizlazi da je:

$$\varepsilon = \frac{A}{l \times c} \quad (10)$$

i za produkt reakcije $\varepsilon(306 \text{ nm}) = 2,155 \times 10^5$.



Slika 34. Usporedni UV/VIS spektri, ovisnosti apsorbanca o valnoj duljini za produkt reakcije (zeleno), benzaldehid (crveno) i reakcijsku smjesu nakon 60 minuta (plavo, R.S. 60 min).



Slika 35. Ovisnost konverzije reakcije o vremenu za ispitane katalizatore u Knoevenagelovoj reakciji.

Iz prikazane ovisnosti konverzije o vremenu (slika 35) utvrđena je najbolja katalitička aktivnost komercijalno dostupnog TBD-a, nakon kojeg slične rezultate daju DMAPA te marginalno slabiji MTBD i TMG. Najslabiji rezultat u ispitanom nizu katalizatora daje **24d**.

Za objašnjenje ovih rezultata potrebno je u budućnosti provesti dodatna istraživanja međudjelovanja krute strukture spoja **24d** i njegove katalitičke aktivnosti. Naime, usporedba bazičnosti DMAPA ($^{ACN}pK_a = 27,2^{57}$), TBD-a ($^{ACN}pK_a = 26,0^{179}$), MTBD-a ($^{ACN}pK_a = 25,5^{179}$) i TMG-a ($^{ACN}pK_a = 23,3^{150}$) upućuje na zaključak kako trend katalitičke aktivnosti donekle prati trend bazičnosti za tri baze, no aktivnost TBD-a je značajno viša. Ako bazičnost nije glavni uzrok onda pozornost pada na strukturu korištenih baza. TBD ima bicikličku strukturu s odgovarajućom usmjerenošću N–H veze sposobne za prihvata supstrata i to svojstvo je, pored visoke bazičnosti, u literaturi prihvaćeno kao glavni uzrok visoke katalitičke aktivnosti u reakcijama. S druge strane, DMAPA nema odgovarajuću usmjerenost N–H veza i sklon je stvaranju unutarmolekulskih vodikovih veza (slika 6) što je vjerojatno uzrok njegove niže aktivnosti. MTBD, iako ima bicikličku strukturu, ima mogućnost stvaranja samo jedne vodikove veze (monodentatno povezivanje) kao i TMG. Strukturna sličnost spoja **24d** i TBD-a implicira dobro vezanje supstrata, a njegova je bazičnost ($^{ACN}pK_a = 23,8$, tablica 8) usporediva s onom od TMG-a ($^{ACN}pK_a = 23,3$). Međutim, katalitička aktivnost spoja **24d** je značajno niža od TMG-a što znači da dodatni utjecaji trebaju biti razmotreni.

$^{ACN}pK_a$ vrijednosti su izmjerene i za nekoliko drugih odabranih spojeva, a dobivene vrijednosti su uspoređene s računskim rezultatima (tablica 8). Svi razmatrani spojevi imaju sličnu ili nižu vrijednost $^{ACN}pK_a$ u odnosu na **24dH⁺**. Obzirom da većina ovih spojeva nema odgovarajuću usmjerenost N–H veza, ne očekuju se značajne razlike katalitičke aktivnosti u odnosu na **24d** i stoga ovi spojevi nisu dalje ispitivani kao bazni katalizatori.

Tablica 8. Vrijednosti $^{ACN}pK_a$ određene iz 1H -NMR spektra.¹

Spoj	$^{ACN}pK_a$ (eksp.)	$^{ACN}pK_a$ (rač.) ²	$\Delta(^{ACN}pK_a)$
4cH⁺	21,8	23,0	1,2
4dH⁺	23,9 ³	23,5 ²	-0,4
22bH⁺	21,9	22,8	0,9
22cH⁺	22,0	21,4	-0,6
22eH⁺	21,7	21,9	0,2
23bH⁺	23,8	23,3	-0,5
23eH⁺	20,4 ⁴	18,5	-1,9
24bH⁺	21,1	23,2	2,1
24dH⁺	23,8 ⁵	23,0	-0,8

1. Tetrametilgvanidin ($^{ACN}pK_a = 23,3$) korišten je kao referentna baza ako nije drugačije navedeno. P1 fosfazenska baza za deprotonirani oblik, a *N*-metil-pirolidin za protonirani oblik osim ako nije drugačije navedeno.
2. Izračunato prema postupku opisanom u literaturi.¹⁵⁰
3. Ref 197.

4. Srednja vrijednost dobivena mjerenjima uz 2,4,6-trimetil-piridin ($^{ACN}pK_a = 15,0$) i *N*-metil-pirolidin kao referentne baze ($^{ACN}pK_a = 18,4$) i 2,4,6-trimetil-piridin za protoniranu formu.¹⁵⁰
5. Srednja vrijednost rezultata dobivenih iz 1H -NMR (23,9) i iz ^{13}C -NMR spektara (23,6).

§ 5. ZAKLJUČAK

U ovom radu provedeno je istraživanje reaktivnosti furfuralgvanidina i njegovih srodnika u Diels-Alderovoj reakciji s maleinskim anhidridom, *N*-fenilmaleimidom i dimetilacetilendikarboksilat (DMAD) s težištem na utvrđivanje reakcijskih uvjeta u kojima ne dolazi do značajnog udjela neželjenih reakcija. Kroz ovo istraživanje razvijen je put pripreve niza novih policikličkih gvanidina temeljenih na 7-oksano-*b*-bornanskoj podjedinici kao potencijalnih organokatalizatora i kokatalizatora. Novi spojevi su pripremljeni primjenom dviju reakcija visoke ekonomije atoma (cikloadicija i hidrogeniranje) i polazeći od biodobavljivog furfuralamina što je važna ekološka komponenta ovog istraživanja.

U prvom dijelu istraživana je utjecaj tioureidne i gvanidinske skupine na reakciju cikloadicije, a uspoređeni su rezultati za *N*-Boc-furfuralamin, furfuraltioureu, furfuralgvanidin i njegovu hidrokloridnu sol. Dobiveni rezultati u pet ispitanih sintetskih metoda pokazuju da nema značajnog utjecaja bočnih skupina na preferiranost nastajanja bilo *egzo* bilo *endo* cikloadukta. *N*-fenilmaleimid reagira sa svim ispitanim prekursorima dok maleinski anhidrid ne daje produkte cikloadicije s gvanidinijskim kloridom i tioureom. Kao dvije najbolje sintetske metode su se pokazale reakcije mljevenja i reakcije pri visokom tlaku. Odabrani spojevi su dodatno derivatizirani s ciljem uvođenja dodatnih funkcionalnih skupina sklonih stvaranju vodikovih veza potrebnih za istraživanje kokatalitičke aktivnosti. Također, iz dobivenih rezultata vidljivo je da proton ima ulogu zaštitne skupine za gvanidin.

U drugom dijelu istraživanja provedene su reakcije cikloadicije furfuralgvanidinijskih soli s DMAD-om. Ovisno o vrsti aniona, dobivene su oksa-*b*-bornanske (za heksafluorfosfatne anione) ili strukture imidazolidinonskog ili 2-aminopiperazinskog tipa (za kloridne ili jodidne anione). U oba slučaja aza-Michaelova reakcija se pokazala kao ključna nusreakcija koja može igrati pozitivnu ili negativnu ulogu. Naime, kod reakcije cikloadicije i nastajanja očekivanog oksano-*b*-bornadiena primijećeni su produkti nastali unutarmolekulskom ciklizacijom aza-Michaelovog tipa. Na ovaj način dobiveni su novi rigidni policiklički gvanidini (tri- ili tetraciklički, ovisno o reaktantu). Primjenom DFT proračuna utvrđeno je da pK_a vrijednosti pojedinih položaja u gvanidinskoj podjedinici određuju regiokemiju i uspješnost unutarmolekulske ciklizacije.

U reakcijama halogenidnih soli s DMAD-om, primijećena je bogata kemija i nastajanje niza različitih produkata ovisno o strukturi polaznog gvanidina. Mehanizam ove reakcije je pobliže istražen DFT računalnim pristupom. Prvi korak reakcije je termoneutralna ili blago endergona adicija halogenidnog aniona na DMAD. Anion koji nastane navedenim procesom je dovoljno jaka baza da deprotonira gvanidinijev kation pri čemu nastane neutralni gvanidin. Neutralni gvanidin aza-Michaelovim tipom mehanizma se potom adira na DMAD nakon čega dolazi do unutarmolekulske ciklizacije. Reaktivnost dvaju kemijski neekvivalentnih dušikovih atoma gvanidinske podjedinice je istražena pretpostavljajući postojanje dvaju tautomera. Računski rezultati upućuju na termodinamički kontrolirano nastajanje produkta, neovisno o relativnoj stabilnosti tautomera. Kao i kod unutarmolekulske ciklizacije, nukleofilni napad izopropilom supstituiranog dušikovog atoma gvanidinske skupine na višestruku CC vezu nije uočen, a to je pripisano nepovoljnoj termodinamici procesa.

Za odabrane spojeve ispitan je utjecaj u (*S*)-prolinom kataliziranoj aldolnoj reakciji cikloheksanona i 4-klorbenzaldehida. Najbolji među testiranim kokatalizatorima se pokazao spoj **24d**×HPF₆, rigidni policiklički gvanidin, strukturno sličan TBD-u. Primjenom ovog kokatalizatora na sobnoj temperaturi, postignut je *dr* od 92:8 i *ee* od 80 % uz 88 % iskorištenje, a pri 0 °C *dr* od 96:4, *ee* od 99 % i prinos od 70 %. Za ovaj spoj je ispitana i kokatalitička aktivnost na više različitih arilaldehida pri različitim temperaturama. Najbolji rezultat, u ovoj seriji eksperimenata, ostvaren je u reakciji 2-nitrobenzaldehida i cikloheksanona, gdje je pri 0 °C nastao produkt uz prinos od 97 %, 98:2 *dr* i *ee* >99,5 %. Dobiveni rezultati nadmašuju prethodno objavljene podatke za TBD soli što upućuje na bitnu ulogu oksanorbornanske podjedinice na dodatnu desimetrizaciju okoline katalizator – supstrat kompleksa čime je potvrđena jedna od naših polaznih hipoteza.

Spoj koji je pokazao najbolju kokatalitičku aktivnost (**24d**×HPF₆) ispitan je i kao kokatalizator u Knoevenagelovoj reakciji etil-cijanoacetata i benzaldehida. Praćenjem konverzije nastajanja produkta u vremenu i usporedbom dobivenih podataka s već poznatima može se zaključiti da **24d**×HPF₆ po aktivnost nažalost značajno zaostaje za ostalim ispitanim katalizatorima.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

%	postotak
°C	Celzijev stupanj
A	apsorbancija
Ar	aril
ATR	prigušena totalna refleksija (engl. <i>Attenuated Total Reflection</i>)
<i>c</i>	množinska koncentracija
CDCl ₃	deuterirani kloroform
cm	centimetar
COSY	korelacijska spektroskopija (engl. <i>Correlation Spectroscopy</i>)
<i>dr</i>	dijastereomerni omjer (engl. <i>diastereomeric ratio</i>)
DCM	diklormetan
DMAD	dimetil-acetilendikarboksilat
DMSO- <i>d</i> ₆	deuterirani dimetil-sulfoksid
ϵ	molarni apsorpcijski koeficijent
<i>ee</i>	enantiomerni višak (engl. <i>enantiomeric excess</i>)
ekv.	ekvivalent
Et ₂ O	dietil-eter
EtOAc	etil-acetat
EtOH	etanol
g	gram
<i>G</i>	Gibbsova slobodna energija
HOMO	najviša zauzeta molekulska orbitala (engl. <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
HPLC	tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti (engl. <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	masena spektrometrija visoke razlučivosti (engl. <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
Hz	herc

IR	infracrvena spektroskopija (engl. <i>Infrared Spectroscopy</i>)
<i>J</i>	konstanta sprege
LUMO	najniža nezauzeta molekulska orbitala (engl. <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
MeOH	metanol
mg	miligram
min	minuta
mol%	molarni postotak
nm	nanometar
NMR	nuklearna magnetska rezonancija (engl. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NOESY	nuklearni Overhauserov efekt (engl. <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
Pd/C	paladij na ugljiku
p <i>K</i> _a	logaritamska vrijednost konstante disocijacije kiseline
r.t.	sobna temperatura
TLC	tankoslojna kromatografija
UV	ultra ljubičasto
VIS	vidljiva svjetlost
δ	kemijski pomak
μL	mikrolitara
ν̄	valni broj

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. B. E. Ramirez, B. G. Malmström, J. R. Winkler i H. B. Gray, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **92** (1995) 11949–11951.
2. K. Vazdar, D. Margetić, B. Kovačević, J. Sundermeyer, I. Leito i U. Jahn, *Acc. Chem. Res.* **54** (2021) 3108–3123.
3. H.-C. Chou, D. Leow i C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **14** (2019) 3803 – 3822.
4. A. Kondoh, M. Oishi, H. Tezuka i M. Terada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 7472–7477.
5. H. C. S. Chan, L. Pan, Y. Li i S. Yuan, Rationalization of stereoselectivity in enzyme reactions. *WIREs Comput Mol Sci.* **9** (2019) e1403.
6. J. R. Klesmith J.-P. Bacik, E. E. Wrenbeck i T. A. Whitehead, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **114** (2017) 2265–2270.
7. T. Laird, *Org. Process Res. Dev.* **13** (2009) 823.
8. B. List, R. A. Lerner i C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 2395-2396.
9. A. Quintavalla, D. Carboni i M. Lombardo, *Molecules* **28** (2023) 2234.
10. A. Martinez-Castaneda, B. Poladura, H. Rodriguez-Solla, C. Concellon i V. del Amo, *Org. Lett.* **13** (2011) 3032-3035.
11. C. Schmuck, *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 3053–3067.
12. R. Jasiński i M. Ríos-Gutiérrez, Thematic issue “Cycloaddition reactions: recent progress” (Editorial). *Chem. Heterocyclic Comp.* **59** (2023) 105.
13. W. He, Y.-C. He i J. Ye, *Front Bioeng Biotechnol.* **11** (2023) 1144787.
14. J. E. Romo, N. V. Bollar, C. J. Zimmermann i S. G. Wettstein, *ChemCatChem* **10** (2018) 4805–4816.
15. B. Maji, D. S. Stephenson i H. Mayr, *ChemCatChem* **4** (2012) 993–999.
16. J. M. Sarapas, C. M. Backlund, B. M. deRonde, L. M. Minter i G. N. Tew, *Chem. Eur. J.*, **23** (2017) 6858–6863.
17. A. Hennig, G. J. Gabriel, G. N. Tew i S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 10338–10344.
18. I. Yavari, A. Amirahmadia i M. Reza Halvagar, *Synlett*, **28** (2017) 2629–2632,
19. S. Bur i A. Padwa, *[4+2] Cycloaddition Chemistry of Substituted Furans (Chapter 13) u Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*, First Edition. Nagatoshi Nishiwaki.(ur) John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, (2014)
20. K. Miyazawa i T. Noguchi, *J. Toxic.: Tox. Rev.* **20** (2001) 11–33.
21. C. J. Bailey i C. Day, *Pract. Dial. Int.* **21** (2004) 115–117.
22. A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **118** (1861) 151–177
23. B. A. Caine, C. Dardonville i P. L. A. Popelier, *ACS Omega* **3** (2018) 3835–3850.
24. E. D. Raczyńska, M. K. Cyranski, M. Gutowski, J. Rak, J.-F. Gal, P.-C. Maria, M. Darowska i K. Duczmal, *J. Phys. Org. Chem.* **16** (2003) 91–106.
25. A. Gobbi, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 2362-2372.
26. T. Yamada, X. Liu, U. Englert, H. Yamane i R. Dronskowski, *Chem. Eur. J.* **15** (2009) 5651–5655.
27. D. J. Hass, D. R. Harris, H. H: Mills, *Acta Cryst.* **19** (1965) 676-679.

28. Y. Yamamoto i S. Kojima, u "The Chemistry of Amidines and Imidates" Vol. 2, Poglavlje 10., S. Patai, i Z. Rappoport, (Ur.) John Wiley & Sons: New York, 1991,
29. A. R. Katritzky i B. V. Rogovoy, *ARKIVOC* **2005** (2005) 49–87.
30. S. Tahir, A. Badshah, R. A. Hussain, *Bioorg. Chem.* **59** (2015) 39–79.
31. V. Štrukil, *Beilstein J. Org. Chem* **13** (2017) 1828–1849.
32. K. S. Kim i L. Qian, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 7677–7680.
33. K. Ramadas i N. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 2841–2844.
34. C. A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin, i J. E. Mills, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 1882–1884.
35. A. Porcheddu, L. De Luca i G. Giacomelli, *Synlett*, **2009** (2009) 3368–3372.
36. N. K. Brar, R. T. Brown, K. Shahbaz, P. A. Hunt i C. C. Weber, *Chem. Commun.* **58** (2022) 3505–3508.
37. W. Galezowski, A. Jarczewski, M. Stanczyk, B. Brzezinski, F. Bartl i G. Zundel, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **93** (1997) 2515–2518.
38. P. Muller, *Pure Appl. Chem.* **66** (1994) 1077–1184.
39. D. Margetić, *Physico-Chemical Properties of Organosuperbases*, u T. Ishikawa, (ur.) *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*, John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, United Kingdom, (2009) str. 10-48.
40. D. D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution* (Supplement ed.). London: Butterworths (1972).
41. S. Tshepelevitsh, A. Kütt, M. Lõkov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. Plieger, R. Vianello i I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2019** (2019) 6735–6748.
42. I. Leito, I. Kaljurand, I. A. Koppel, L. M. Yagupolskii i V. M. Vlasov, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 7868–7874.
43. D. Himmel, S. K. Goll, I. Leito i I. Krossing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (2010) 6885–6888.
44. R. Mihajlović, Z. Simić, Lj. Mihajlović i M. Vukičević, *Talanta*, **43** (1996) 2131–2136.
45. I. M. Kolthoff i M. K. Chantooni, Jr. *J. Phys. Chem.* **72** (1968) 2270–2272.
46. M. Decouzon, J.-F. Gal, P.-C. Maria i E. D. Raczynska, *Rapid Commun Mass Spectrom.* **7** (1993) 599–602. Granica superbazičnosti je definirana preko protonskog afiniteta ($PA = 1000 \text{ kJ mol}^{-1}$) što odgovara vrijednosti GB od oko 970 kJ mol^{-1} .
47. E. D. Raczynska, M. Decouzon, J.-F. Gal, P.-C. Maria, G. Gelbard i F. Vielfaure-Joly, *J. Phys. Org. Chem.* **14** (2001) 25–34.
48. R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schlemper, M. Keller, D. Schmitt i H. Fritz, *Chem. Ber.* **127** (1994) 2435–2454.
49. C. M. Zall, J. C. Linehan, A. M. Appel, *ACS Catal.* **5** (2015) 5301–5305.
50. R. W. Alder, P. S. Bowman, W. R. S. Steele i D. R. Wintermann, *Chem. Commun.* **1968** (1968) 723–724.
51. B. Kovačević i Z. B. Maksić, *Chem. Eur. J.* **8** (2002) 1694–1702.
52. V. Raab, J. Kipke, R. M. Gschwind, i J. Sundermeyer, *Chem. Eur. J.* **8** (2002) 1682–1693.
53. F. Colizzi, A. Hospital, S. Zivanović i M. Orozco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **58** (2019) 3759–3763.
54. E. D. Raczynska, J.-F. Gal i M. Decouzon, *J. Phys. Org. Chem.* **7** (1994) 725–733.
55. B. Kovačević, Z. Glasovac i Z. B. Maksić, *J. Phys. Org. Chem.* **15** (2002) 765–774.

56. Z. Glasovac, B. Kovačević, E. Meštrović, i M. Eckert-Maksić, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 8733–8736.
57. M. Eckert-Maksić, Z. Glasovac, P. Trošelj, A. Kütt, T. Rodima, I. Koppel i I. A. Koppel, *Eur. J. Org. Chem.* **2008** (2008) 5176–5184.
58. Z. Glasovac, F. Pavošević, V. Štrukil, M. Eckert-Maksić, M. Schlangen i R. Kretschmer, *Int. J. Mass Spectrom.* **354–355** (2013) 113–122.
59. C. Laurence i J.-F. Gal, *Lewis Basicity and Affinity Scales. Data and Measurements*, John Wiley & Sons, Ltd, Southern Gate, Chichester, West Sussex, United Kingdom, 2010.
60. D. Barić, I. Dragičević i B. Kovačević, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 4075–4082.
61. T. Ishikawa, Y. Araki, T. Kumamoto, H. Seki, K. Fukuda i T. Isobe, *Chem. Commun.* **2001** (2001) 245–246.
62. W. Ye, J. Xu, C.-T. Tan i C.-H. Tan, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 6875–6878.
63. P. Selig (ur.) *Guanidines as Reagents and Catalysts I. Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer International Publishing AG. Cham, Switzerland, **50**. (2017).
64. P. Selig (ur.) *Guanidines as Reagents and Catalysts II. Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer International Publishing AG. Cham, Switzerland, **51**. (2017).
65. R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, T. Breuer, C. Ottaway, M. Fletschinger, J. Boele, H. Fritz, D. Putzas, H. W. Rotter, F. G. Bordwell, A. V. Satish, G.-Z. Ji, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering i L. Walz, *Liebigs Ann.* **1996** (1996) 1055–1081.
66. C. J. Thomson, D. M. Barber i D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 5359–5364.
67. U. Schuchardt, R. Sercheli i R. M. Vargas, *J. Braz. Chem. Soc.* **9** (1998) 199–210,
68. M. K. Kiesewetter, M. D. Scholten, N. Kirn, R. L. Weber, J. L. Hedrick i R. M. Waymouth, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 9490–9496.
69. N. Aoyagi, Y. Furusho, T. Endo, *Synthesis* **52** (2020) 150–158.
70. B. Liu, M. Liu, L. Liang i J. Sun, *Catalysts* **5** (2015) 119–130.
71. Á. Mesías-Salazar, J. Martínez, R. S. Rojas, F. Carrillo-Hermosilla, A. Ramos, R. Fernández-Galán i A. Antiñolo, *Catal. Sci. Technol.* **9** (2019) 3879–3886.
72. P. Selig, *Synthesis* **45** (2013) 0703–0718.
73. X. Fu i C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **47** (2011) 8210–8222.
74. E. van Aken, H. Wynberg i F. van Bolhuis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992** (1992) 629–630.
75. G. Gilli i P. Gilli, *J. Mol. Struct.* **552** (2000) 1–15.
76. O. Diels i K. Alder, *Chem. Ber.* **62** (1929) 554–562.
77. W. Carruthers, *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*, Pergamon Press Inc., Maxwell House, Fairview Park, Elmsford, New York 10523, U.S.A., 1990.
78. S. Kobayashi and K. A. Jorgensen (Ur.) *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, 2002.
79. F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels-Alder Reaction. Selected Practical Methods*, John Wiley & Sons, Inc. Baffins Lane, Chichester, West Sussex, PO19 1UD, England, 2002.
80. E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 1650–1656.
81. K. N. Houk, F. Liu, Z. Yang, J. I. Seeman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **60** (2021) 12660–12681.
82. R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965), 2046–2048.

83. T. A. Palazzo, R. Mose, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56** (2017) 10033–10038.
84. F. Liu, R. S. Paton, S. Kim, Y. Liang, i K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 15642–15649.
85. B. Rickborn, *The Retro-Diels-Alder Reaction Part I. C–C Dienophiles*. u L. Paquette (Ur.) *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. Baffins Lane, Chichester, West Sussex, 1998, **52**. 1–393.
86. J. C. C. Atherton i S. Jones, *Tetrahedron*, **59** (2003) 9039–9057.
87. V. Ngoc Huynh, M. Leitner, A. Bhattacharyya, L. Uhlstein, P. Kreitmeier, P. Sakrausky, J. Rehbein i O. Reiser, *Commun. Chem.* **3** (2020) 150.
88. P. von R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao i N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 6317–6318.
89. H. Szatyłowicz, P. A. Wiczorkiewicz i T. M. Krygowski, *Sci*, **4** (2022) 24.
90. S. Burr i A. Padwa, [4+2] cycloaddition Chemistry of Substituted Furans, u N. Nishiwaki (ur.), *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*, First Ed.. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, USA, 2014, str. 355–406.
91. Z. Mucsi, B. Viskolcz i I. G. Csizmadia, *J. Phys. Chem. A*, **111** (2007) 1123–1132.
92. D. Margetić, *High Pressure Organic Synthesis*, DeGruyter, Berlin, 2019, str 23–76.
93. D. Margetić, V. Štrukil, *Mechanochemical Organic Synthesis*, Elsevir, Amsterdam, 2016, str. 283–291.
94. M. A. Abdel-Rahman, A. El-Badie, A. G. Ghattas, G. A. El-Saraf i A.K. H. Mahmoud, *Rev. Roumain. Chim.* **40** (1995) 165–172.
95. P. Sharma, A. Kumar, N. Rane i Vamsi Gurram, *Tetrahedron* **61** (2005) 4237–4248.
96. D. Margetić, *Cycloaddition of Guanidines* u D. Margetić, (ur.) *Cycloaddition Reactions: Advances in Research and Applications*. New York (NY), Nova Science Publishers, str. 243–280.
97. K. Ishihara i K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 10504–10505.
98. A. B. Northrup i D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (2002) 2458–2460
99. J. Shen, T. Truc Nguyen, Y.-P. Goh, W. Ye, X. Fu, J. Xu, i C.-H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 13692–13693.
100. R.M. Acheson, J.D. Wallis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1981) 415–422.
101. A.S. Shestakov, O.E. Sidorenko i K.H.S. Shikhaliev, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **56** (2007) 1423–1430.
102. L. Barešić, D. Margetić, Z. Glasovac, *Chem. Proc.* **3** (2021) 57.
103. Kh. S. Shikhaliev, Yu. A. Kovygin, A. Yu. Potapov, A. L. Sabyinin, i E. A. Kosheleva, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **66** (2017) 86–90.
104. A. Horvath, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 4423–4426.
105. J. Baum, D. Scholz, F. Tataruch i H. G. Viehe, *Chimia*, **29** (1975) 514–515.
106. I. Antol, L. Barešić, Z. Glasovac i D. Margetić, *Croat. Chem. Acta*, **92** (2019) 279–286.
107. K. T. Leffek. P. Pruzsynski i K. Thanapaalasingham, *Can. J. Chem.* **67** (1989) 590–595.
108. A. Rusanen, R. Kupila, K. Lappalainen, J. Kärkkäinen, T. Hu i Ulla Lassi, *Catalysts* **10** (2020) 821
109. A. Dunbabin, F. Subrizi, J. M. Ward, T. D. Sheppard i H. C. Hailes, *Green Chem.* **19** (2017) 397–404.
110. K. E. Horner i P. B. Karadakov, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 8037–8043.

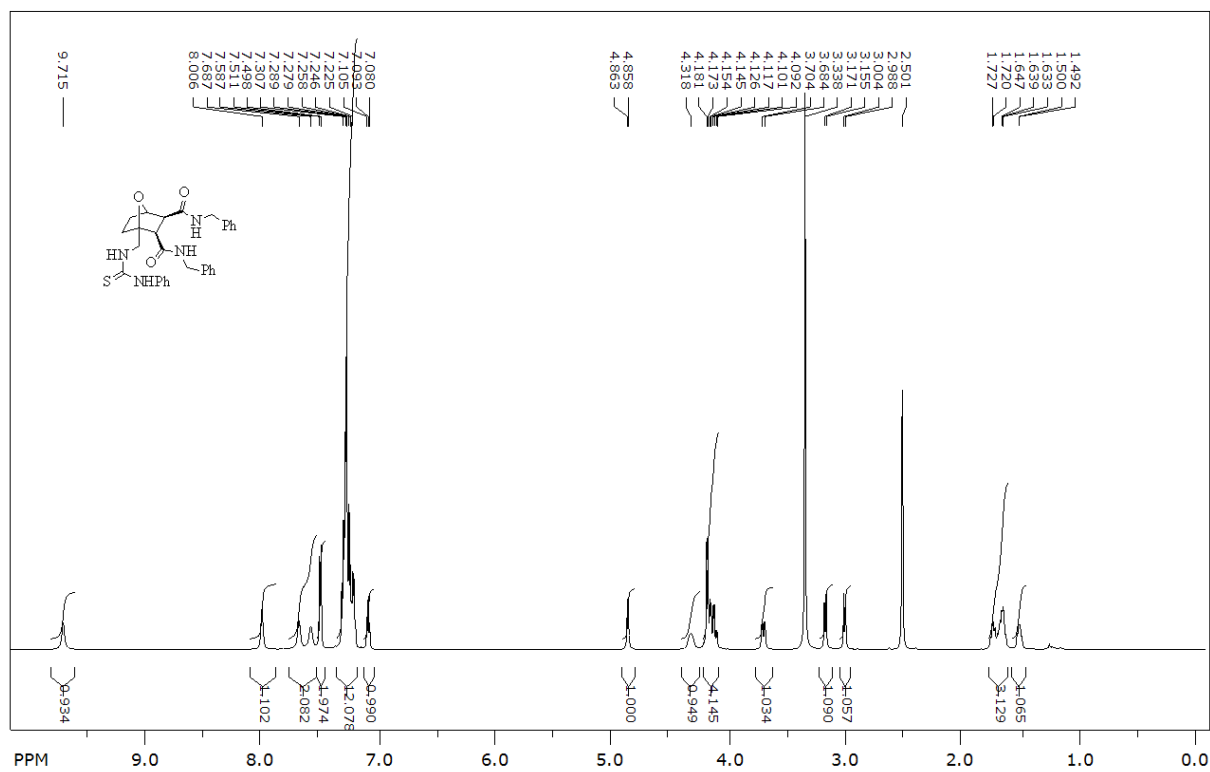
111. M. W. Lee i W. C. Herndon, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 518.
112. J. D. Slee i E. LeGeoff, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 3897–3901.
113. M. G. Barlow, N. N.E. Suliman, A. E. Tipping, *J. Fluorine Chem.* **70** (1995) 59–69.
114. C. P. R. Hackenberger, I. Schiffers, J. Runsink, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 739–743.
115. S. Sharma, S. Panja, S. K. Ghosh P. S. Dharmi, P. M. Gandhi, *J. Haz. Mat.* **305** (2016) 171–177.
116. S. Sharma, S. Panja, A. Bhattachariya, P. S. Dahmi, P. M. Gandhi, S. K. Gosh, *Dalton Trans.* **44** (2015) 12771–12779.
117. O.I. Yarovaya, K. S. Kovaleva, A. A. Zaykovska, L. N. Yashina i ostali, *Bioorg. Med. Chem Lett.* **40** (2021) 127926.
118. K. I. Galkin, I. V. Sandulenko, A. V. Polezhaev, *Processes* **10** (2022) 30.
119. X. Chen, M. A. Dam, K. Ono, A. Mal, H. Shen, S. R. Nutt, K. Sheran i F. Wudl, *Science*, **295** (2002) 1698–1702.
120. S. Pal, M. Alizadeh, P. Kong, A. F. M. Kilbinger, *Chem. Sci.* **12** (2021) 6705–6711.
121. D. Chao, S. Wang, B. T. Tuten, J. P. Cole, E. B. Berda, *Macromolecules* **48** (2015) 5054–5057.
122. Y.-C. Wu, H.-Z. Fan, W. Zhang, M.-Y. Wang, Z. Cai, J.-B. Zhu, *Macromolecules* **55** (2022) 9232–9241.
123. A. Barrios, M. Estrada, J. H. Moon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **61** (2022) e202116722.
124. C. Huang, Y. Yin, J. Guo, J. Wang, B. Fan i L. Yang, *RSC Adv.* **4** (2014) 10188–10195.
125. A. A. Kislukhin, C. J. Higginson, V. P. Hong, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 6491–6497.
126. M. M. Hammouda, K. M. Elattar, *RSC Adv.* **12** (2022) 24681–24712.
127. U. Eder, G. Sauer i R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **10** (1971) 496–497.
128. Z. G. Hajos i D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 1615–1621.
129. C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **37** (2004) 558 – 569.
130. K. A. Ahrendt, C. J. Borths i D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 4243–4244.
131. J. Qiu, H. Huang, H. He, H. Liu, S. Hu, J. Han, D. Yi, M. An i P. Wang, *J. Chem. Eng. Data.* **64** (2019) 5920–5928.
132. E.-J. Xu, Y. Song, Z.-L. Wei, R. Wang, H.-F. Duan, Y.-J. Lin, Q.-B. Yang i Y.-X Li, *Can. J. Chem.* **97** (2019) 352–359.
133. Z. S. Al-Taie, S. R. Anetts, J. Christensen, S. J. Coles, P. N. Horton, D. M. Evans, L. F. Jones, F. F. J. de Kleijne, S. M. Ledbetter, Y. T. H. Mehdar, P. J. Murphy i J. A. Wilson, *RSC Adv.* **10** (2020) 22397–22416.
134. A. M. Valdivielso, A. Catot, I. Alfonso i C. Jimeno, *RSC Adv.* **5** (2015) 62331–62335.
135. J. Lin, H. Tian, Y.-J. Jiang, W.-B. Huang, L.-Y. Zheng, S.-Q. Zhang, *Tetrahedron. Asymm.* **22** (2011) 1434–1440.
136. J. Shah, H. Blumenthal, Z. Yacob i J. Liebscher, *Adv. Synth. Catal.* **350** (2008) 1267–1270
137. M. B. Schmid, K. Zeitler i R. M. Gschwind, *Chem. Eur. J.* **18** (2012) 3362–3370.
138. N- El-Hamdouni, X. Companyo, R. Rios i A. Moyano, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 1142–1148.
139. Y. Zhou i Z. Shan, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 9510–9512.
140. E. Juaristi, *Tetrahedron* **88** (2021) 132143.

141. L.-J. Yu, M. T. Blyth, M. L. Coote, *Topics in Catal.* **65** (2021) 354-365.
142. X.-S. Xue, C. Yang, X. Li, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 1166-1173.
143. C. Concellón i V. del Amo, *Cooperative Guanidinium/Proline Organocatalytic Systems*. u: P. Selig, (ur) *Guanidines as Reagents and Catalysts II. Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer International Publishing AG. Cham, Switzerland, **51**. (2017), str. 1-26.
144. J. Martin, I. Merino, N. Fanjul-Mosteirin, R. Mendoza-Merono, S. Garcia-Granda, C. Concellon, V. del Amo, *Eur. J. Org. Chem.* **1** (2019) 188-198.
145. W.-H. Wang, T. Abe, X.-B. Wang, K. Kodama, T. Hirose, G.-Y. Zhang, *Asymmetry* **21** (2010) 2925-2933.
146. S. V. Chankeshwara i A. K. Chakraborti, *Org. Lett.* **8** (2006) 3259-3262.
147. N. Aoyagi i T. Endo, *Synth. Commun.* **47** (2017) 442-448.
148. A.S. Pankova, M.A. Samartsev, I.A. Shulgin, P.R. Golubev, M.S. Avdontceva, M.A. Kuznetsov, *RSC Adv.*, **4** (2014) 51780-51786.
149. T. Gers, D. Kunce, P. Markowski i J. Izdebski, *Synthesis* (2004) 0037-0042.
150. Z. Glasovac, M. Eckert-Maksić, Z. B. Maksić, *New J. Chem.* **33** (2009) 588-597.
151. C. J. Thomson, D. M. Barber, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 5359-5364.
152. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, et al. Gaussian09. Rev D. 01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.
153. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson et al. Gaussian16. Rev C. 01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2019
154. Z. Glasovac, B. Kovačević, *Int. J. Mol. Sci.* **23** (2022) 10576
155. A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 6378-6396.
156. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 5648-5652.
157. C. Lee, W. Yang i R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37** (1988) 785-789.
158. B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll i H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **157** (1989) 200-206.
159. P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski i M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **98** (1994) 11623-11627.
160. Y. Zhao i D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **120** (2008) 215-241.
161. D. Yepes, J. Valenzuela, J. I. Martínez-Araya, P. Pérez i P. Jaque, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21** (2019) 7412-7428.
162. J.-D. Chai i M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10** (2008) 6615-6620.
163. Y. Zhao i D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **4** (2008) 1849-1868.
164. F. Jensen, *J. Chem. Theory Comput.* **10** (2014) 1074-1085.
165. K. L. Schuchardt, B. T. Didier, T. Elsethagen, L. Sun, V. Gurumoorthi, J. Chase, J. Li, T. L. Windus, *J. Chem. Inf. Model.* **47** (2007) 1045-1052.
166. G. Schaftenaar, J. H. Noordik, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **14** (2000) 123-134.
167. G. Schaftenaar, E. Vlieg, G. Vriend, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **31** (2017) 789.
168. A. Oganessian, I. A. Cruz, R. B. Amador, N. A. Sorto, J. Lozano, C. E. Godinez, J. Anguiano, H. Pace, G. Sabih i C. G. Gutierrez, *Org. Lett.* **9** (2007) 4967-4970.
169. K. Užarević, N. Ferdelji, T. Mrla, P. A. Julien, B. Halasz, T. Frišćić i I. Halasz, *Chem. Sci.* **9** (2018) 2525-2532.
170. H. Kulla, M. Wilke, F. Fischer, M. Röllig, C. Maierhofer i F. Emmerling, *Chem. Commun.* **53** (2017) 1664-1667

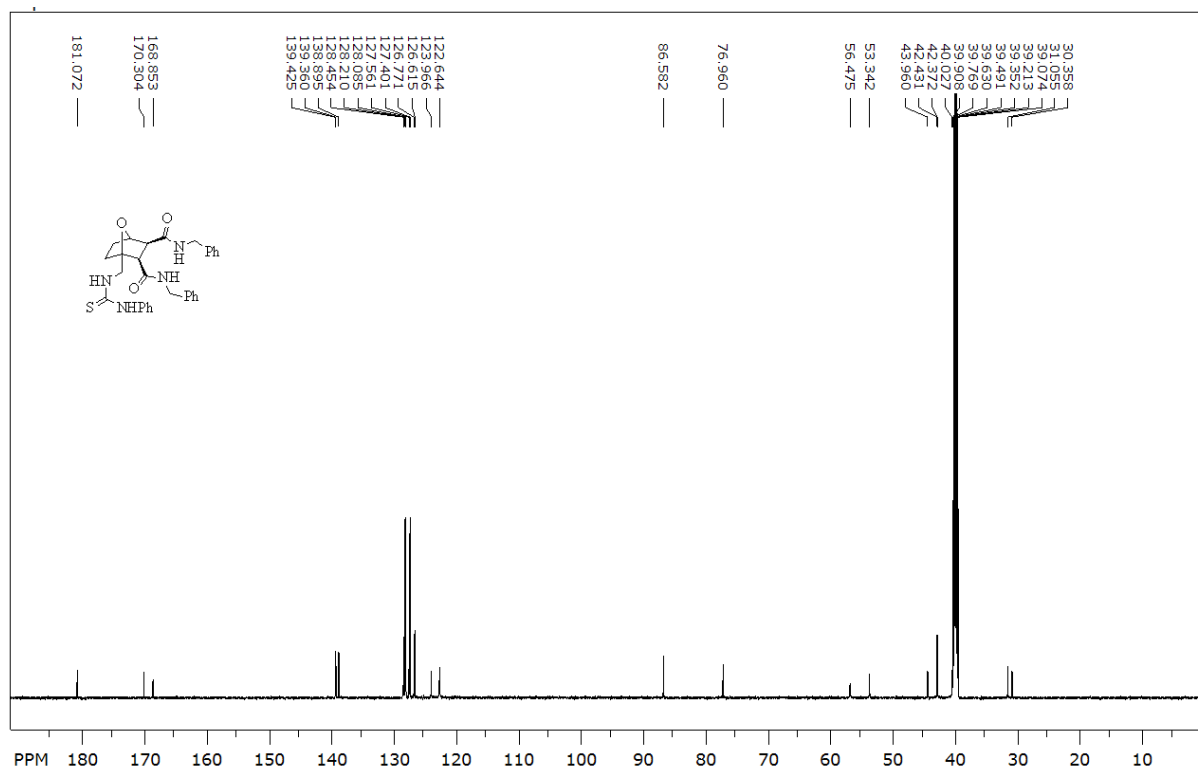
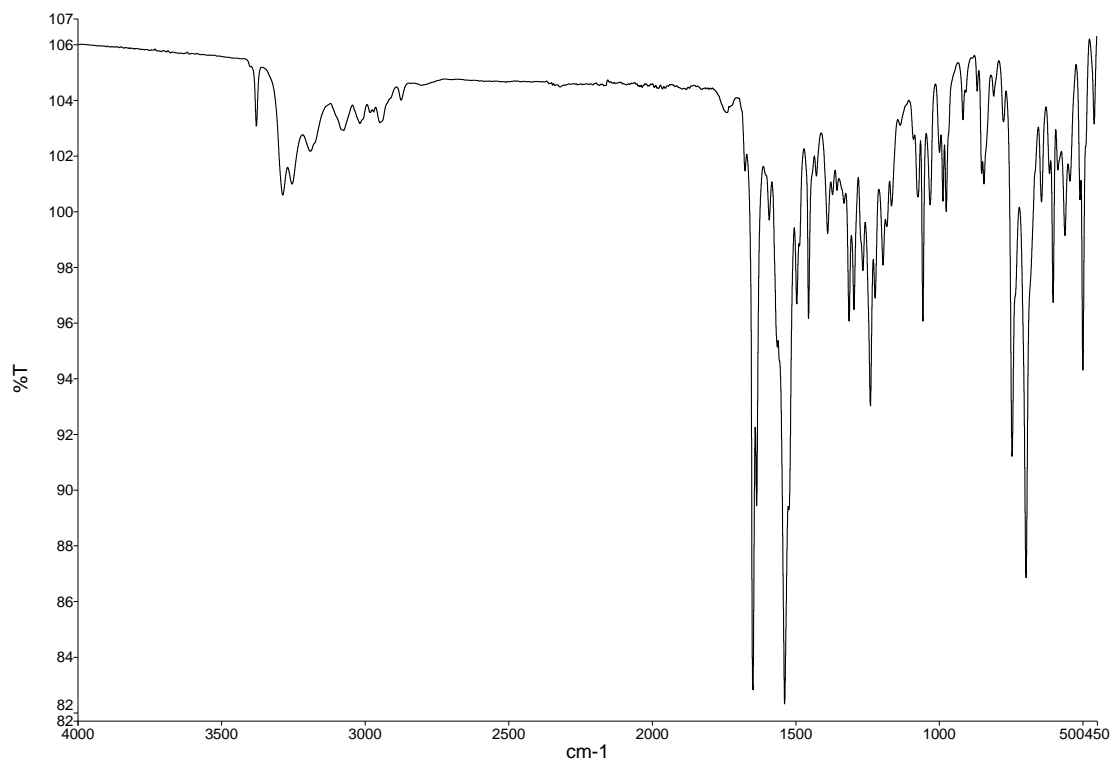
171. A. Roy, A. Gautam, J. A. Malla, S. Sarkar, A. Mukherjee, P. Talukdar, *Chem. Commun.* **54** (2018) 2024–2027.
172. C. G. Neochoritis, T. Zarganes–Tzitzikas i J. Stephanidou–Stephanatou, *Synthesis* **46** (2014) 0537–0585.
173. M. G. Freire, C. M. S. S. Neves, I. M. Marrucho, J. A. P. Coutinho i A. M. Fernandes, *J. Phys. Chem. A* **114** (2010) 3744–3749.
174. D. Margetić, *High Pressure Organic Synthesis*, Verlag Walter de Gruyter, Berlin, 2019.
175. M. K. Kiesewetter, M. D. Scholten, N. Kirn, R. L. Weber, J. L. Hedrick i R. M. Waymouth, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 9490–9496.
176. C. Ghobril, P. Hammar, S. Kodepelly, B. Spiess, A. Wagner, F. Himo, R. Baati, *ChemCatChem* **2** (2010) 1573–1581.
177. A. Briš, Z. Glasovac i D. Margetić, *New J. Chem.* **45** (2021) 2384–2392.
178. I. Kaljurand, T. Rodima, A. Pihl, V. Mäemets, I. Leito, I.A. Koppel i M. Mishima, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 9988–9993.
179. I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito i I.A. Koppel, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 1019–1028.
180. D. Yepes, J. Valenzuela, J. I. Martínez-Araya, P. Pérez i P. Jaque, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21** (2019) 7412–7428.
181. P. D. Mezei, G. L. Csonka i M. Kallay, *J. Chem. Theory Comput.* **11** (2015) 2879–2888.
182. M.-J. Fan, G.-Q. Lia, Y.-M. Liang, *Tetrahedron* **62** (2006) 6782–6791.
183. H. Billetter, I. Pantenburg i U. Ruschewitz, *Acta Cryst.* **E61** (2005) m1857–m1859.
184. H. Billetter, I. Pantenburg i U. Ruschewitz, *Acta Cryst.* **E62** (2006) m881–m883.
185. B.A. Caine, C. Dardonville i P.L.A. Popelier, *ACS Omega*, **3** (2018) 3835–3850.
186. J. D. D. Martin i J. W. Hepburn, *J. Chem. Phys.* **109** (1998) 8139–8142.
187. L. A. Curtiss i K. Raghavachari, *Theor. Chem. Acc.* **108** (2002) 61–70.
188. Y. Zhao i D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **7** (2011) 669–676.
189. D. Yepes, J. Valenzuela, J. I. Martínez-Araya, P. Pérez i P. Jaque, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21** (2019) 7412–7428.
190. I. Erden, G. Ozer, C. Hoarau i W. Cao, *J. Het. Chem.* **43** (2006) 395–399.
191. I. Antol, Z. Glasovac, Y. Murata, Y. Hashikawa, D. Margetić, *ChemistrySelect* **7** (2022) e202200633.
192. J. Shen, T.T. Nguyen, Y.-P. Goh, W. Ye, X. Fu, Xu, J.; C.-H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 13692–13693.
193. V.X. Truong i A.P. Dove, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 4132–4136.
194. M.-J. Fan, G.-Q. Li i Y.-M. Liang, *Tetrahedron*, **62** (2006) 6782–6791.
195. R. Guia, P. Giron i G. S. Ferguson, *ChemistrySelect* **2** (2017) 10895–10901.
196. M. G. Emma, A. Tamburrini, A. Martinelli, M. Lombardo, A. Quintavalla i C. Trombini, *Catalysts*, **10** (2020) 649.
197. M. Marijanović: Ciklički gvanidini kao kokatalizatori u aldolnoj reakciji, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2023., str. 27.
198. M. Racar, F. Faraguna, Z. Glasovac, A. Jukić, *Renew. Ener.* **146** (2020) 2374–2379

§ 8. DODATAK

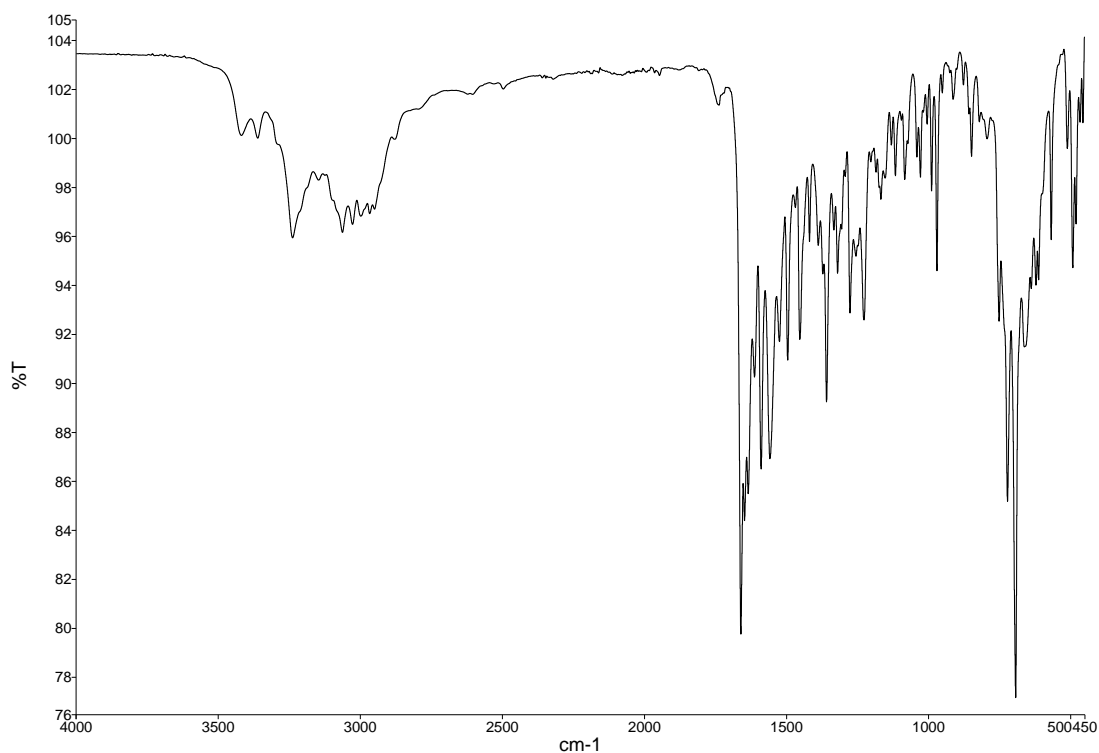
8.1. NMR i IR spektri



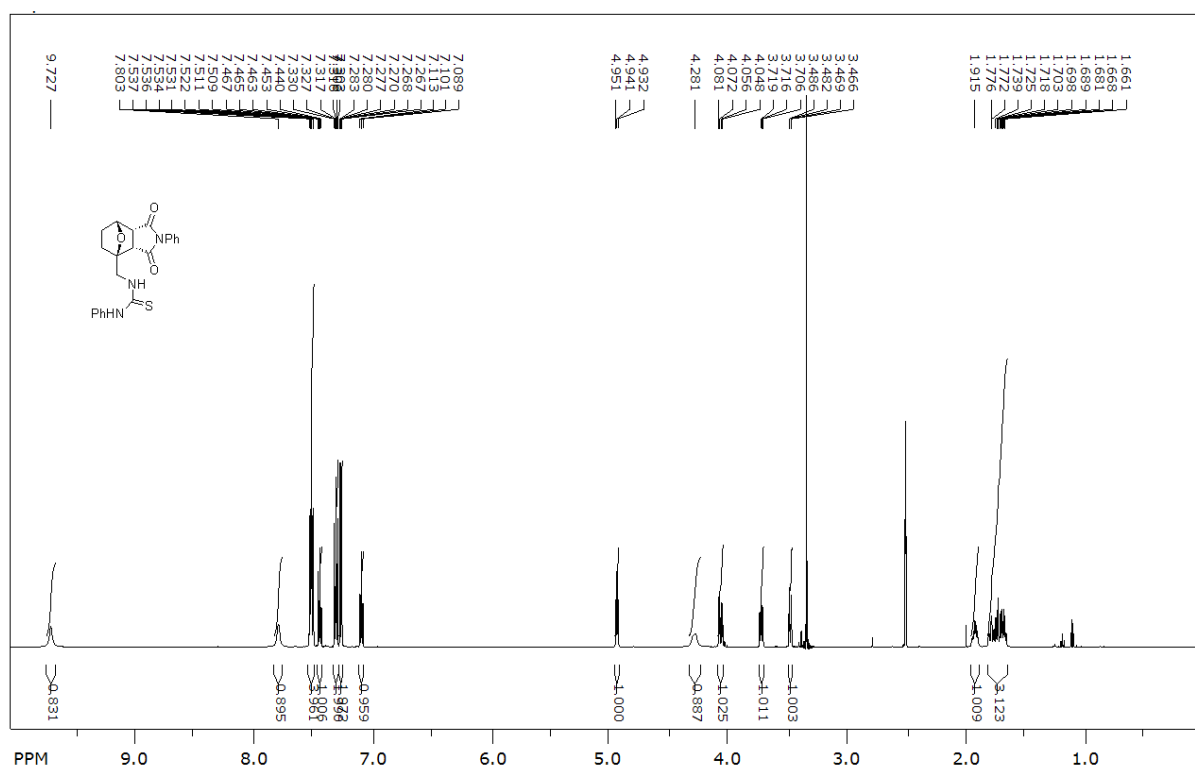
Slika D 1. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) spektar spoja 15.

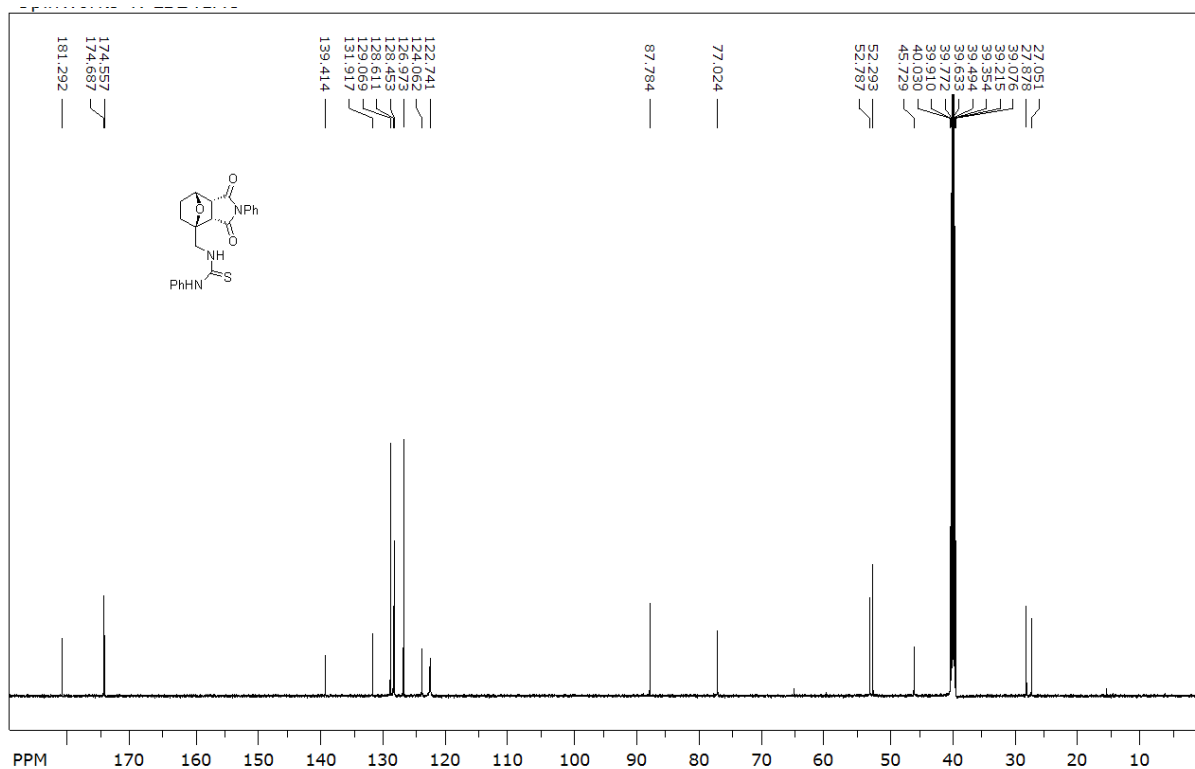
Slika D 2. ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 150.9 MHz) spektar spoja 15.

Slika D 3. FTIR-ATR spektar spoja 15.

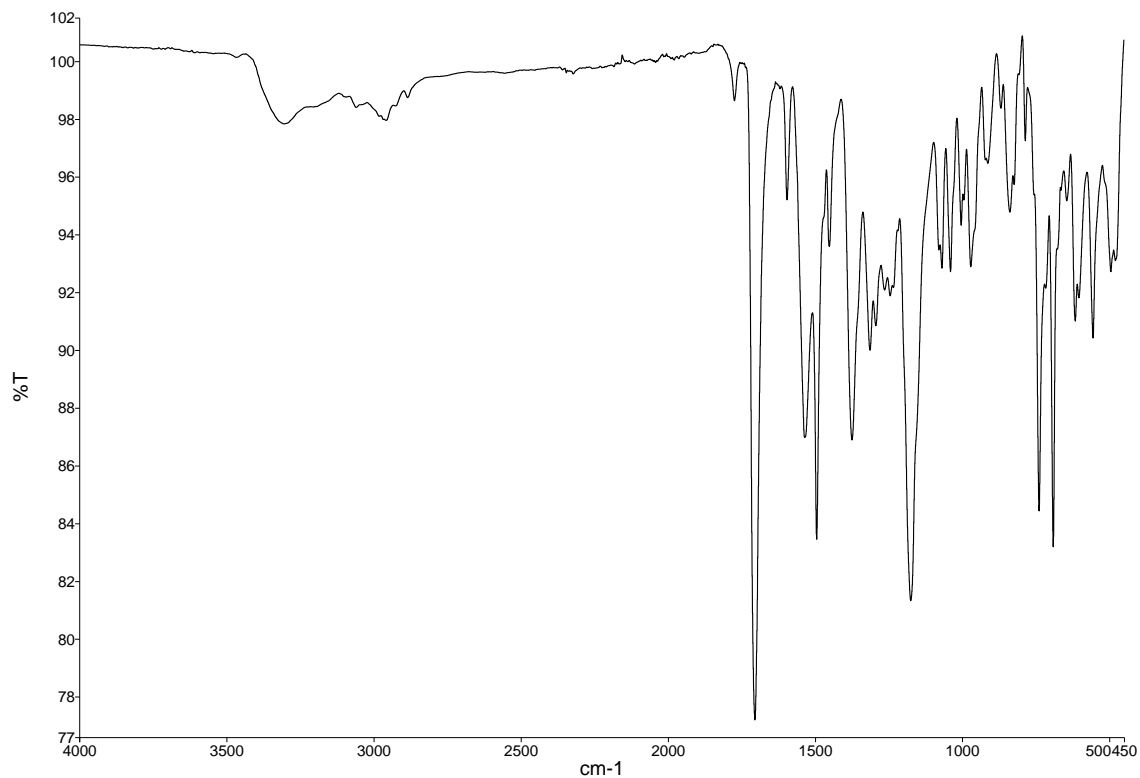


Slika D 6. FTIR-ATR spektar spoja 16·HCl.

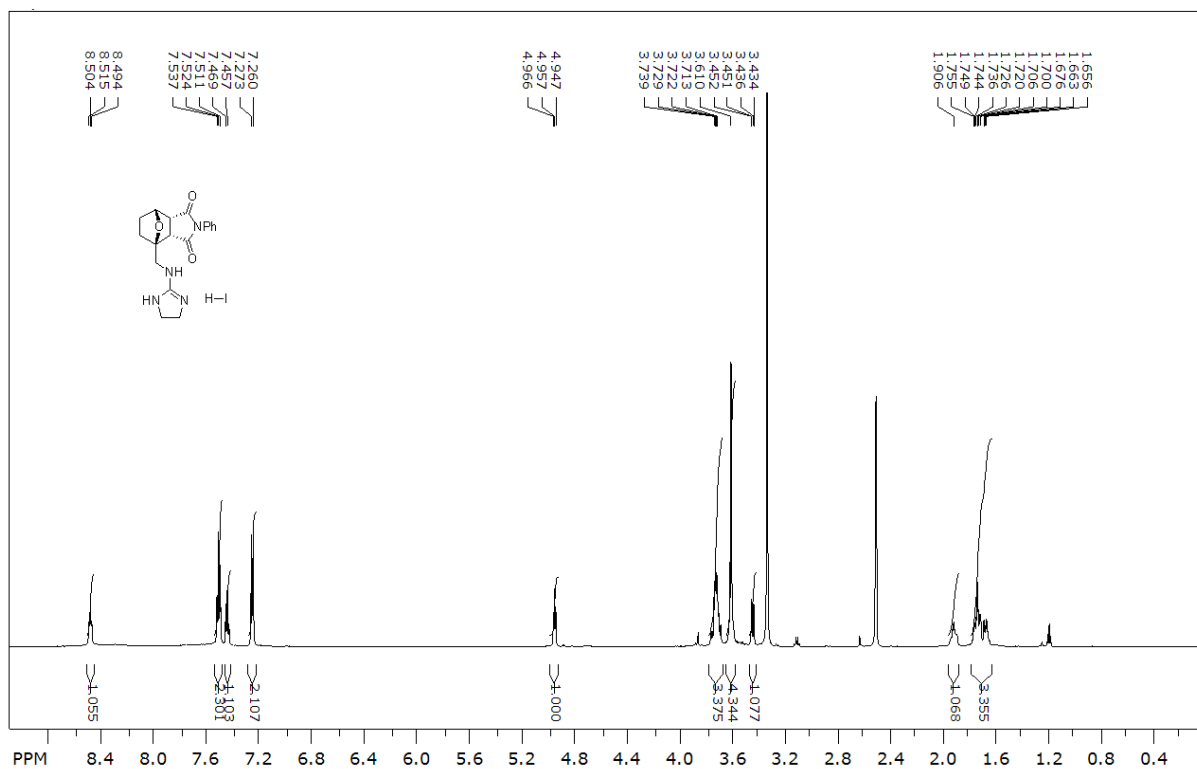
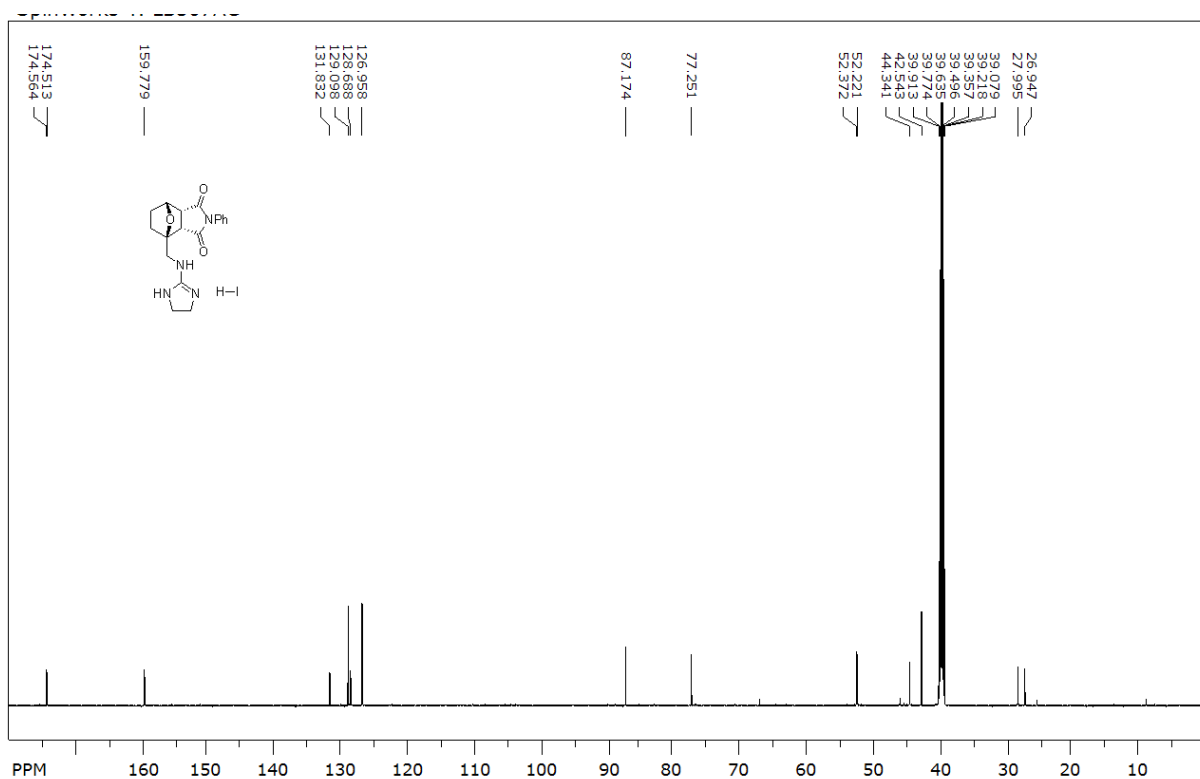
Slika D 7. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) spektar spoja 19.

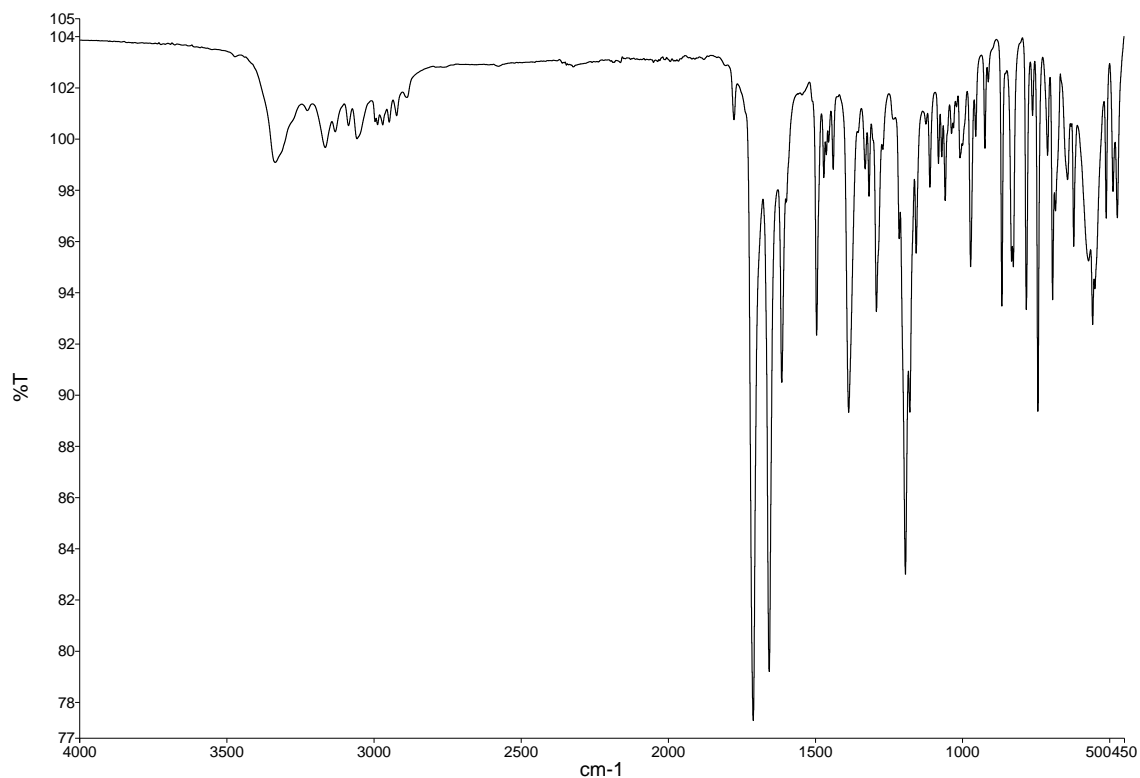


Slika D 8. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150.9 MHz) spektar spoja 19.

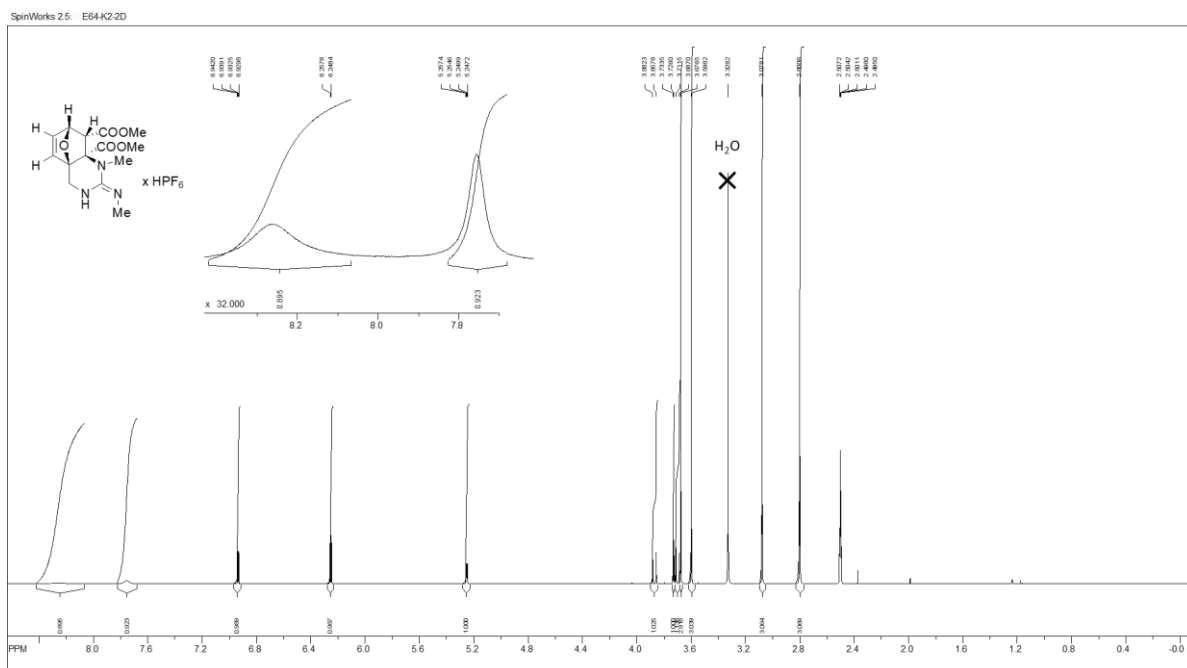


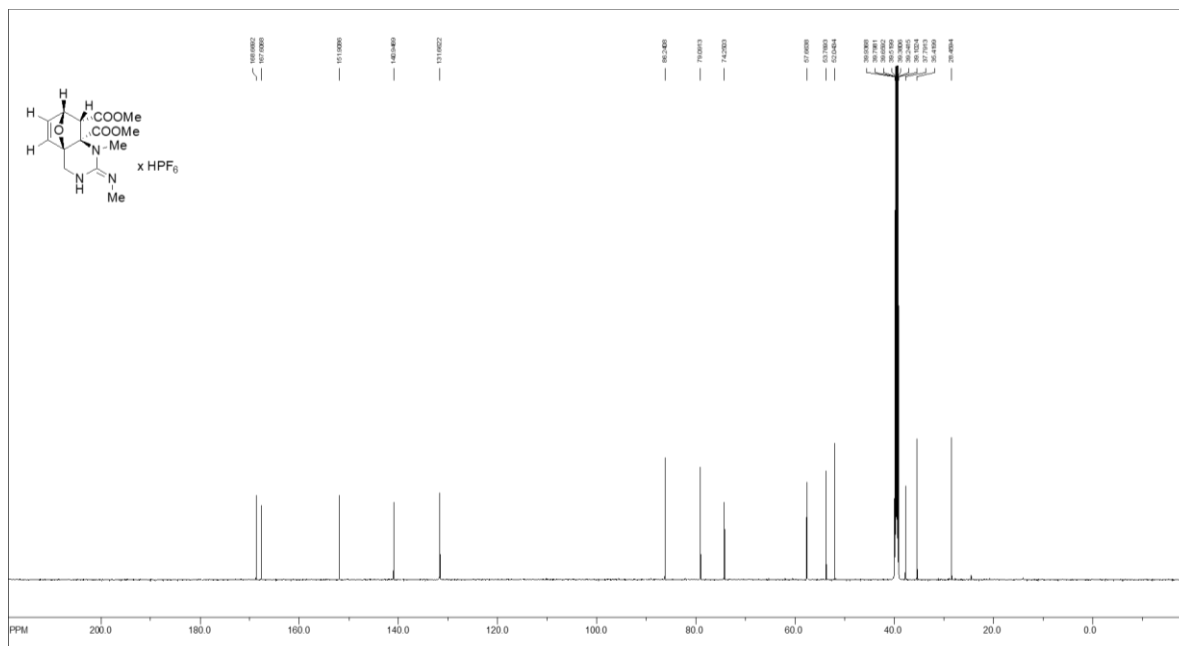
Slika D 9. FTIR-ATR spektar spoja 19.

Slika D 10. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) spektar spoja 20.Slika D 11. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150.9 MHz) spektar spoja 20.

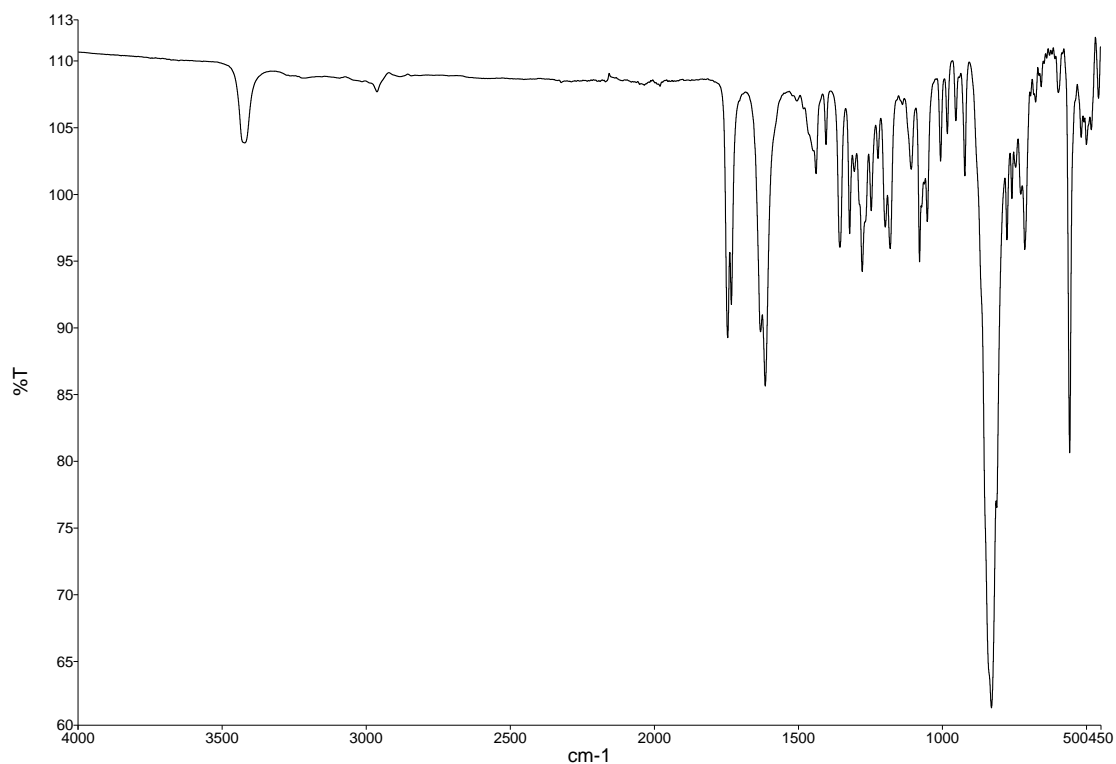


Slika D 12. FTIR-ATR spektar spoja 20.

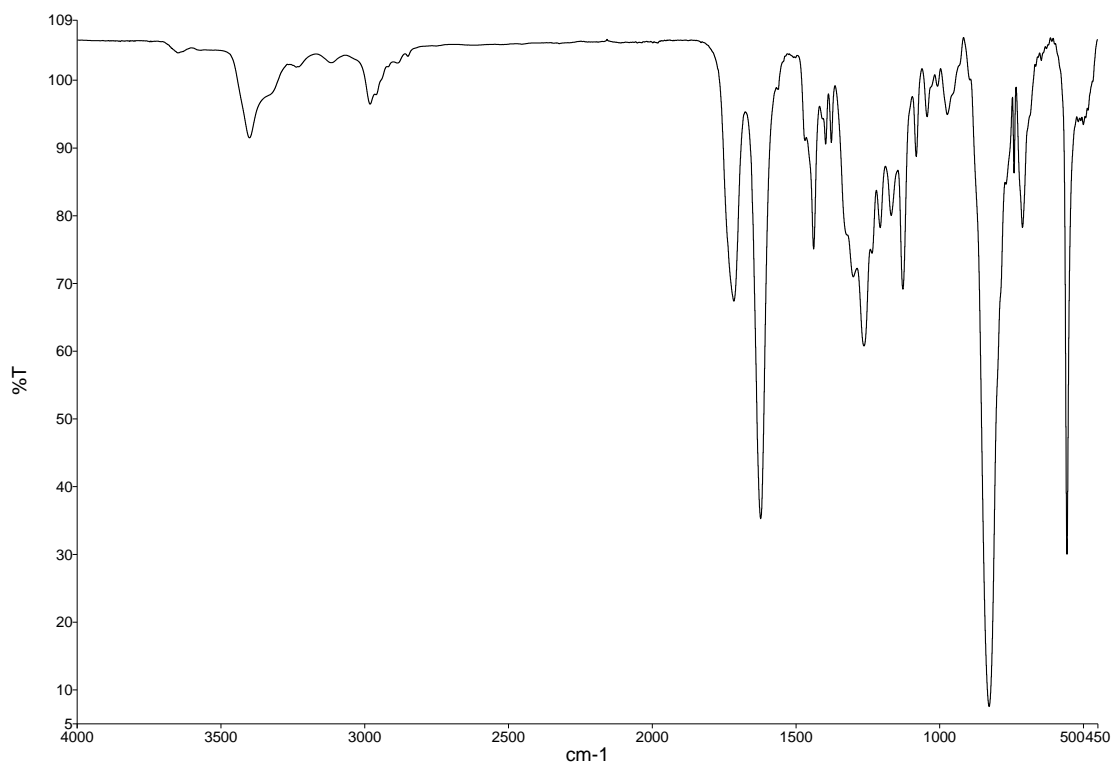
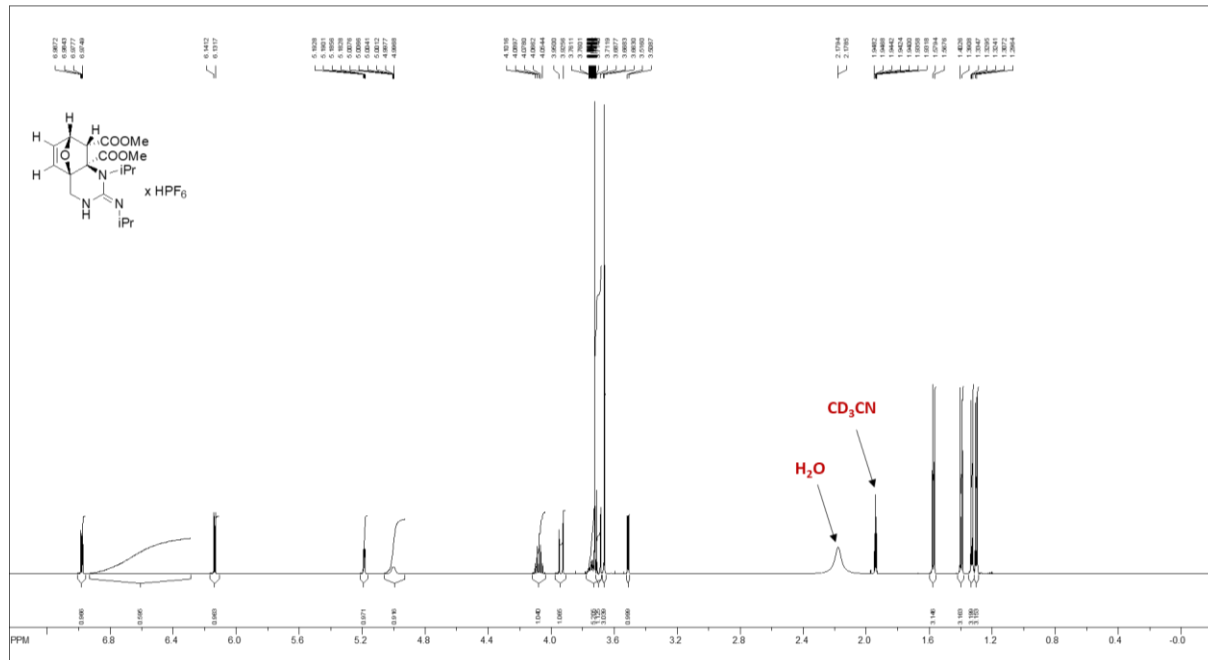
Slika D 13. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) spektar spoja $22a \times \text{HPF}_6$.

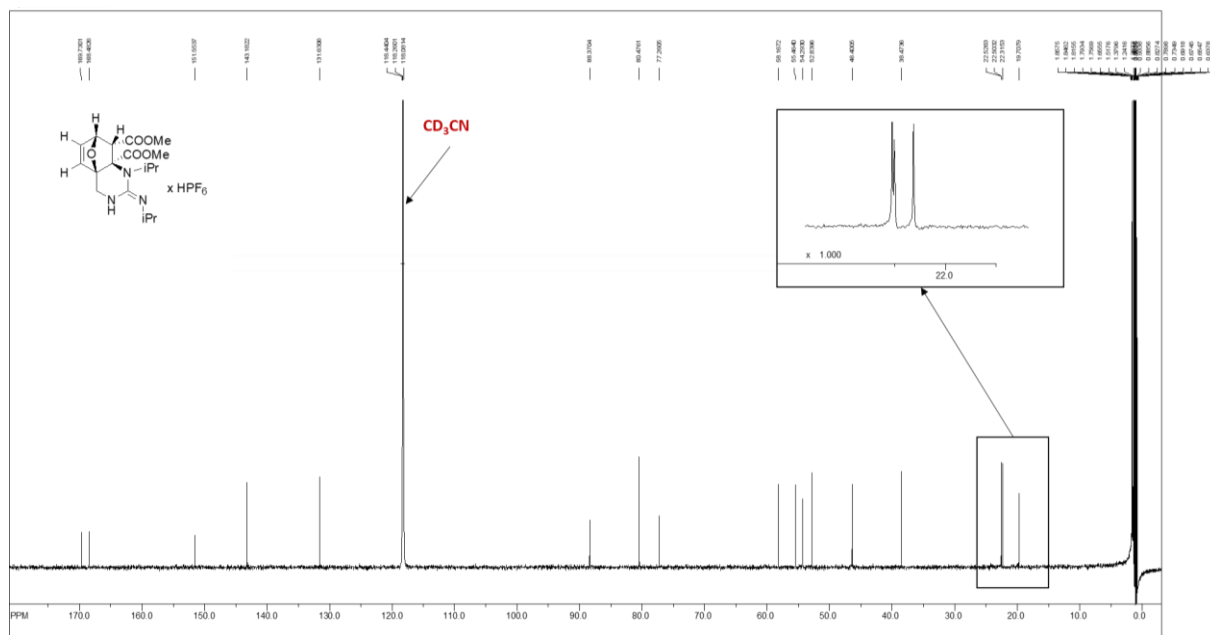


Slika D 14. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150,9 MHz) spektar spoja **22a** $\times\text{HPF}_6$.

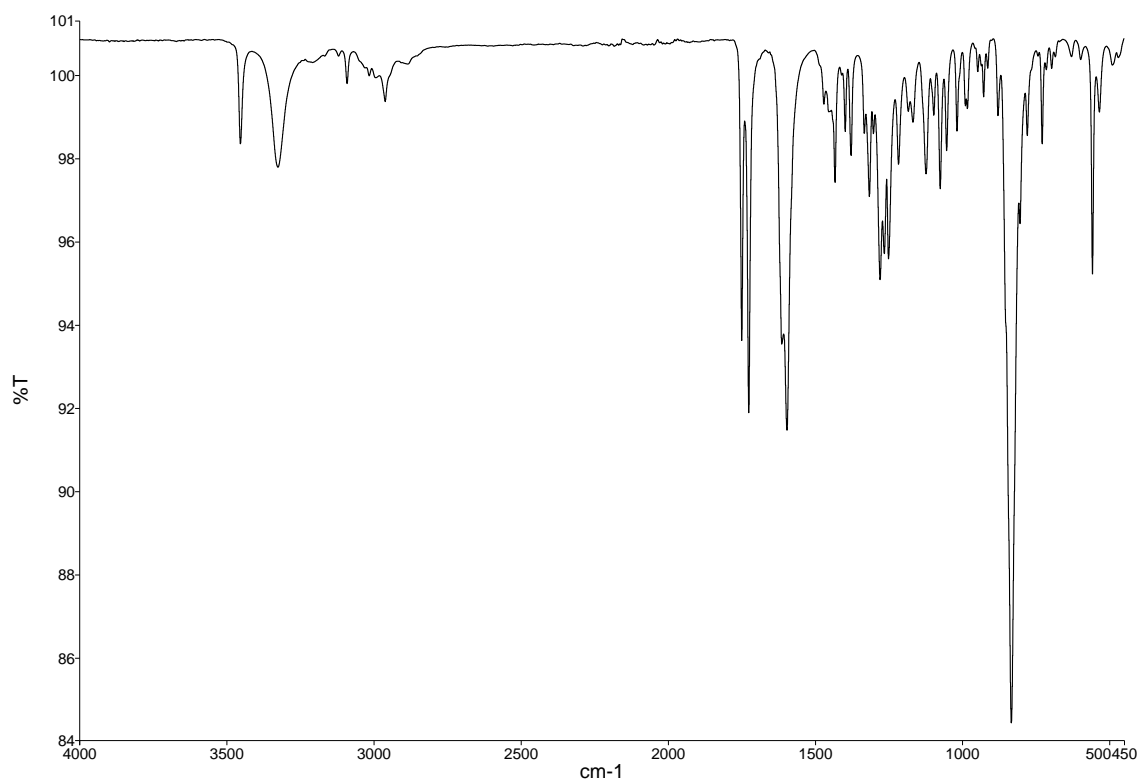


Slika D 15. FTIR-ATR spektar spoja **22a** $\times\text{HPF}_6$.

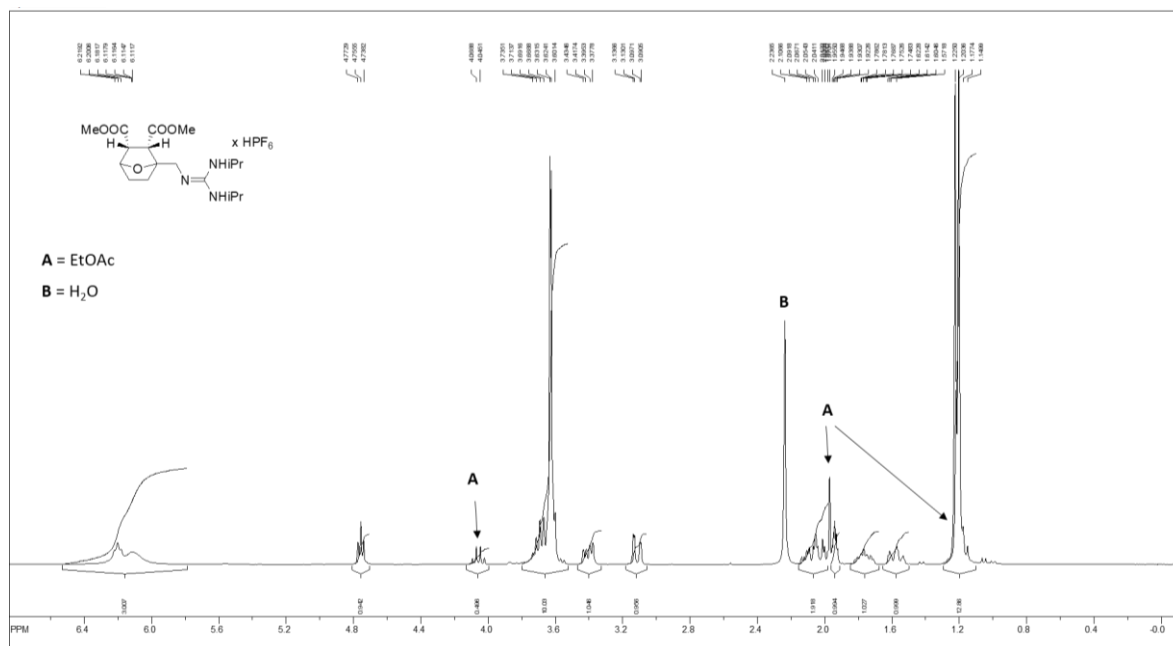
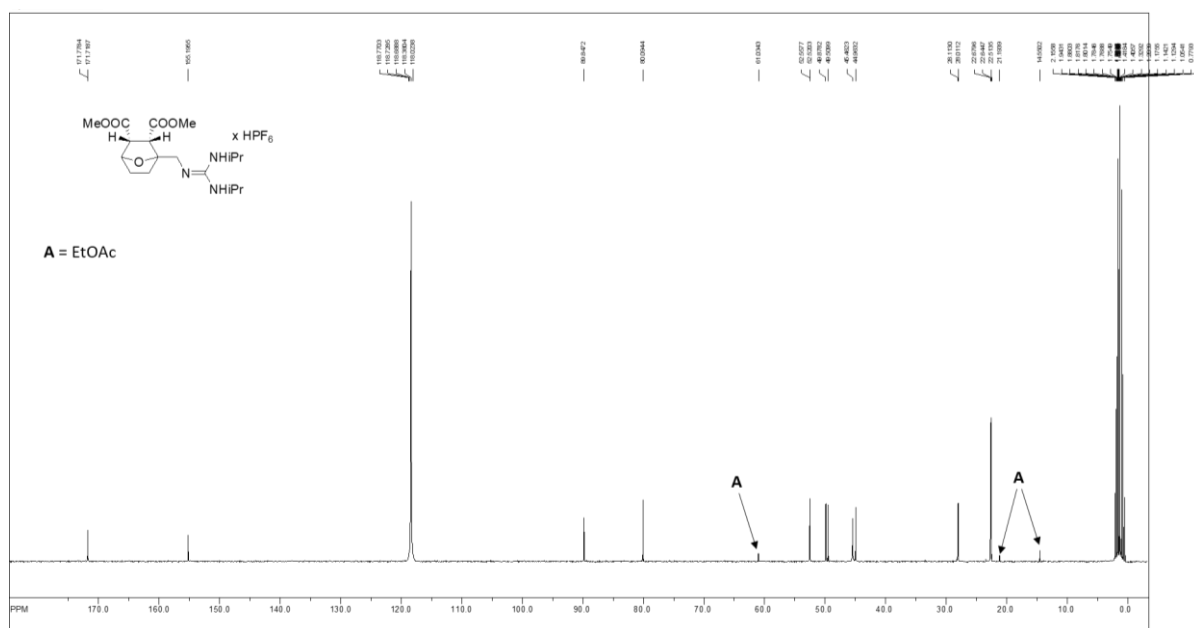
Slika D 18. FTIR-ATR spektar spoja **21b**×HPF₆.Slika D 19. ¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz) spektar spoja **22b**×HPF₆.

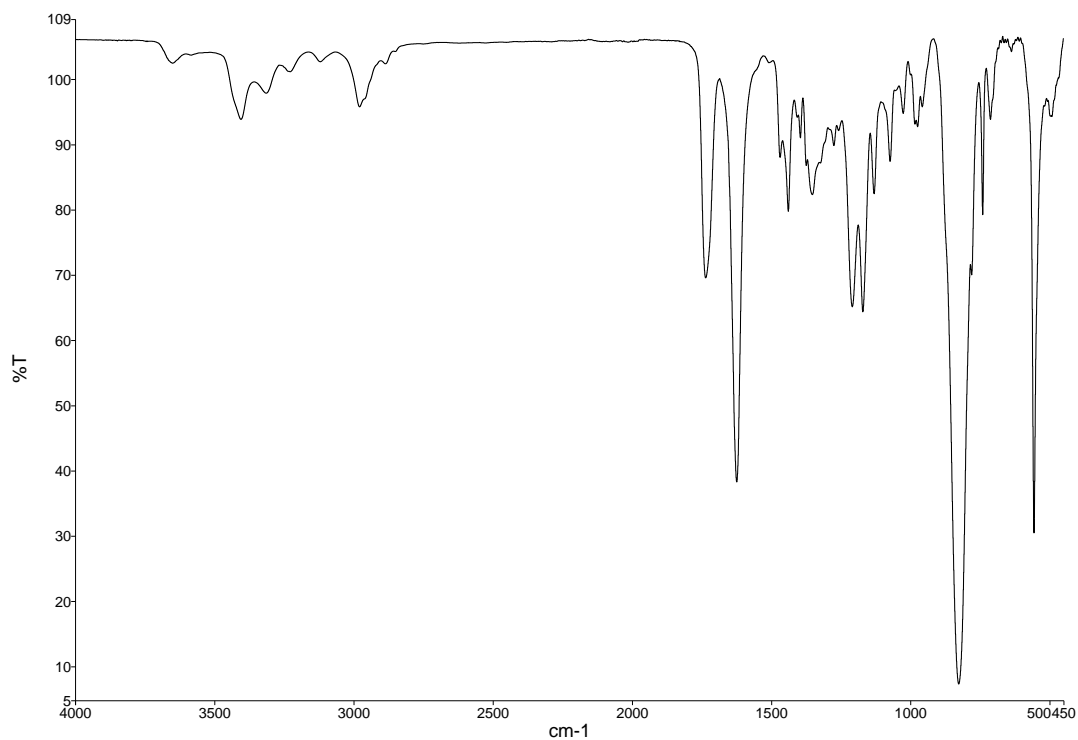
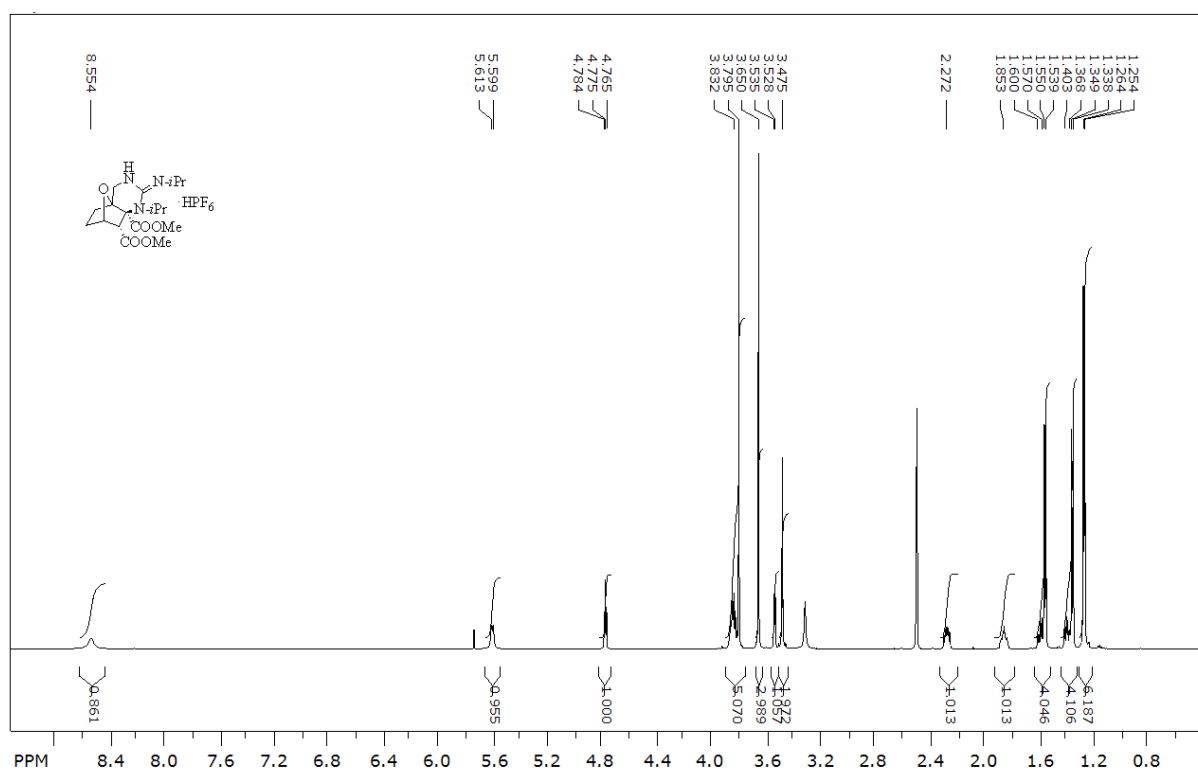


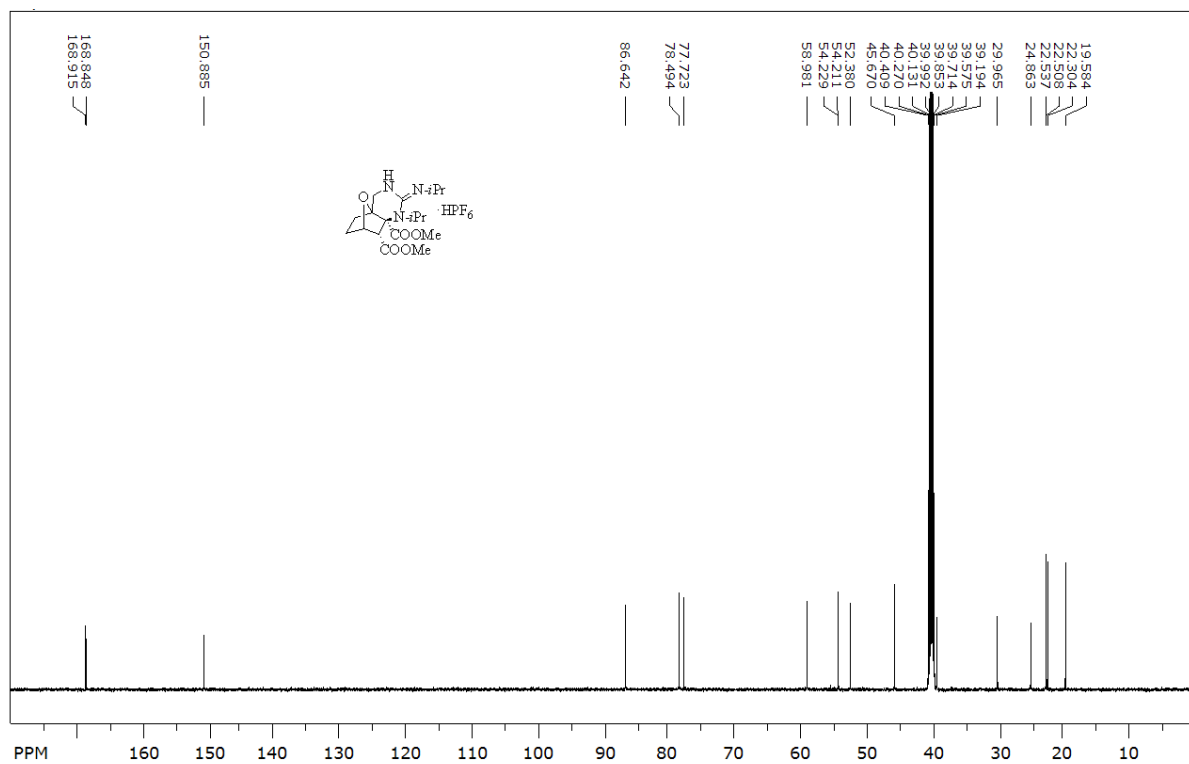
Slika D 20. ¹³C-NMR (CD₃CN, 150,9 MHz) spektar spoja **22b**xHPF₆.



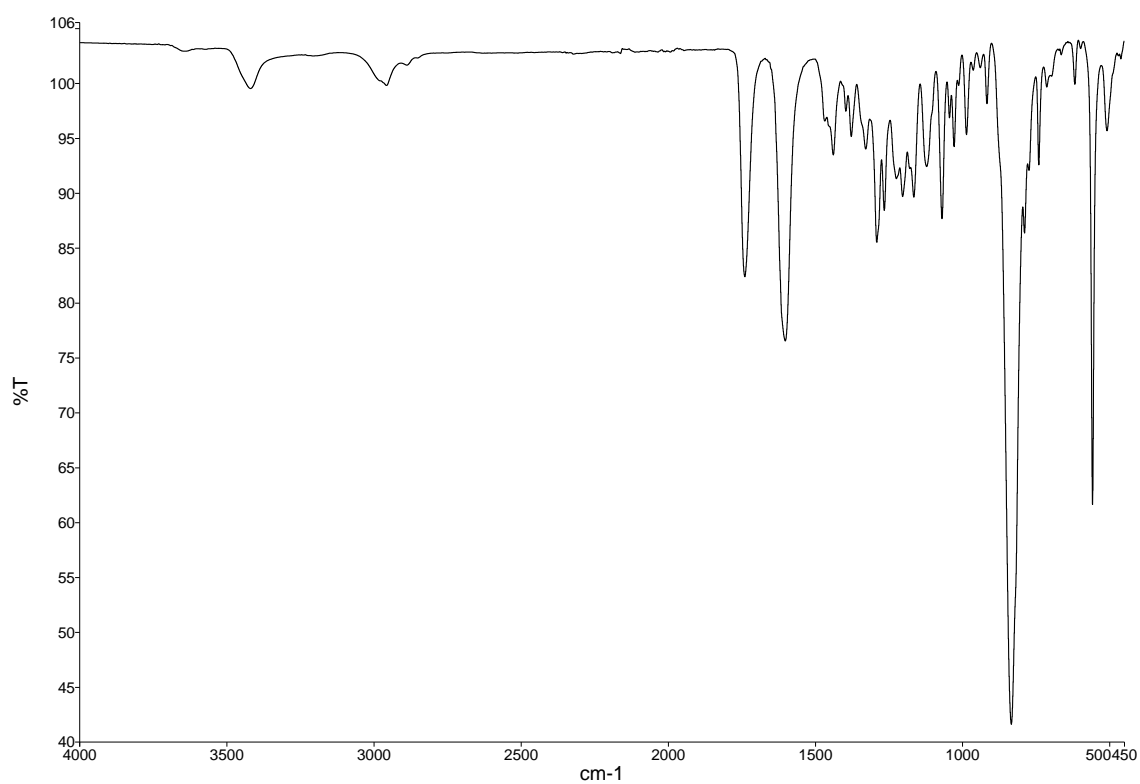
Slika D 21. FTIR-ATR spektar spoja **22b**xHPF₆

Slika D 22. ¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz) spektar spoja **23b**xHPF₆.Slika D 23. ¹³C-NMR (CD₃CN, 75,5 MHz) spektar spoja **23b**xHPF₆.

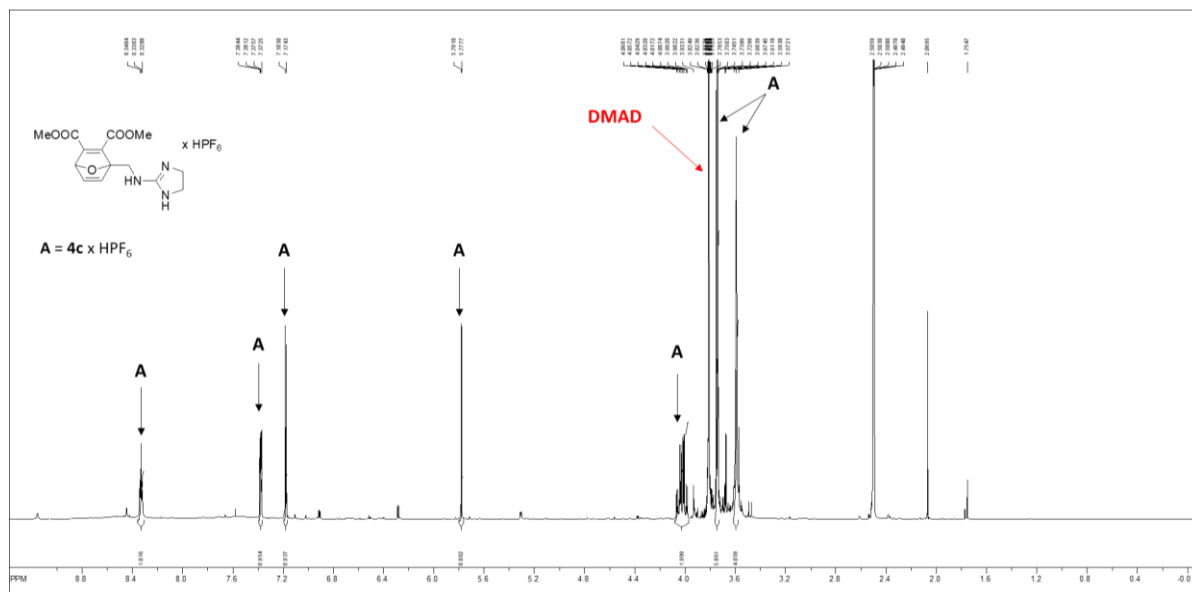
Slika D 24. FTIR-ATR spektar spoja **23b**×HPF₆.Slika D 25. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) spektar spoja **24b**×HPF₆.



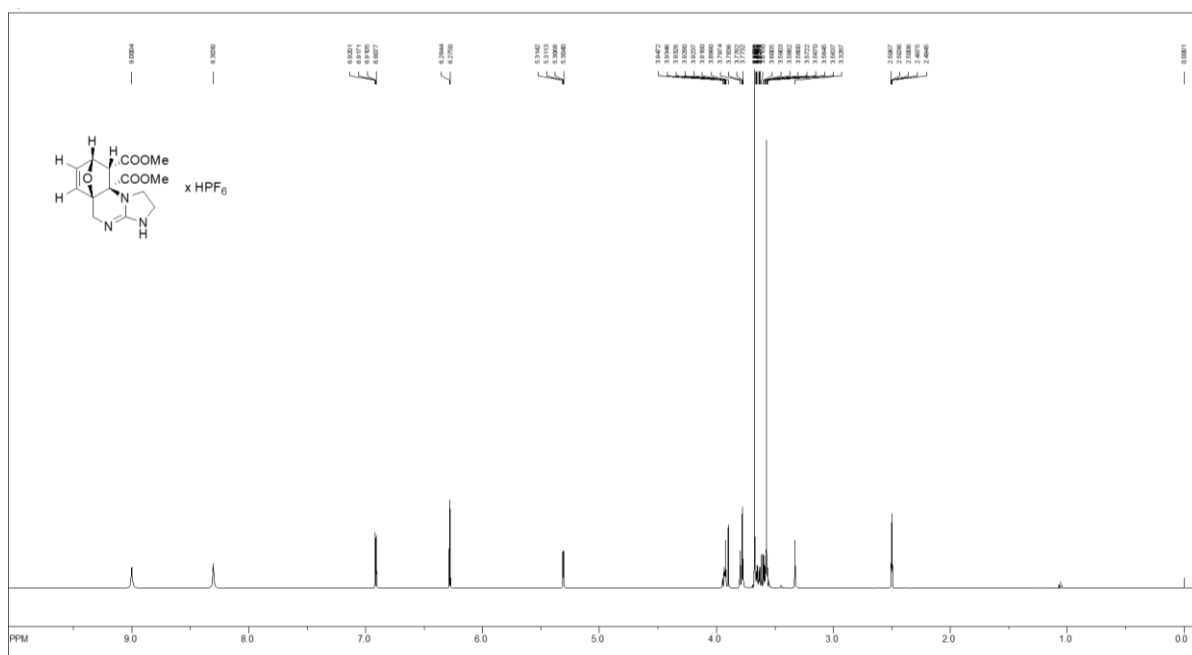
Slika D 26. ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) spektar spoja 24b x HPF₆.



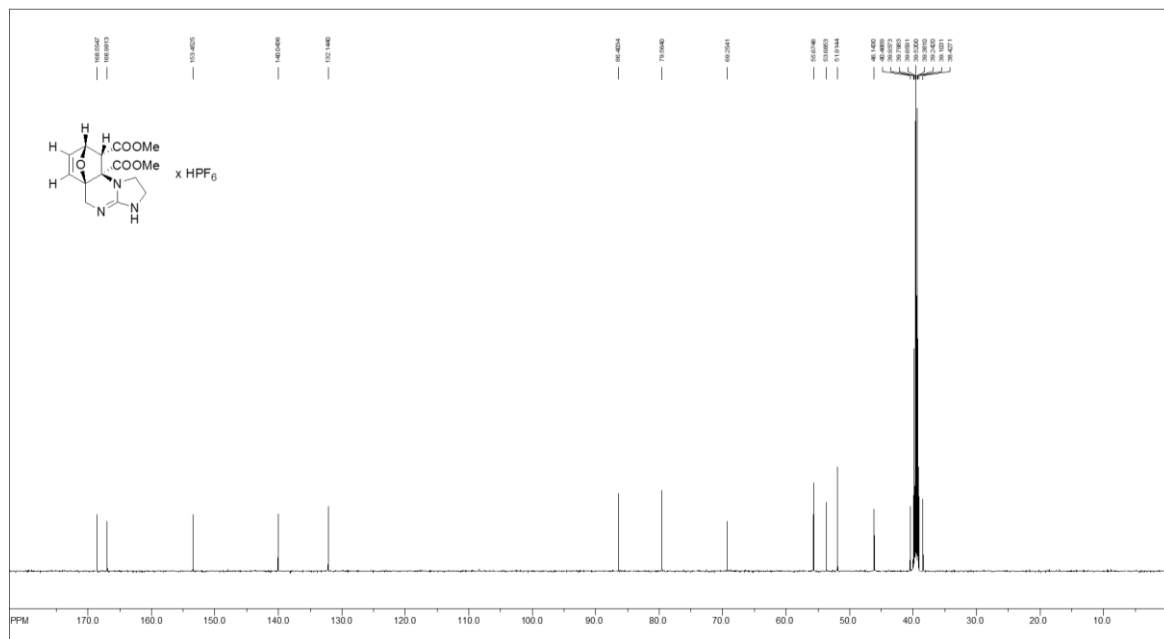
Slika D 27. FTIR-ATR spektar spoja 24b x HPF₆.



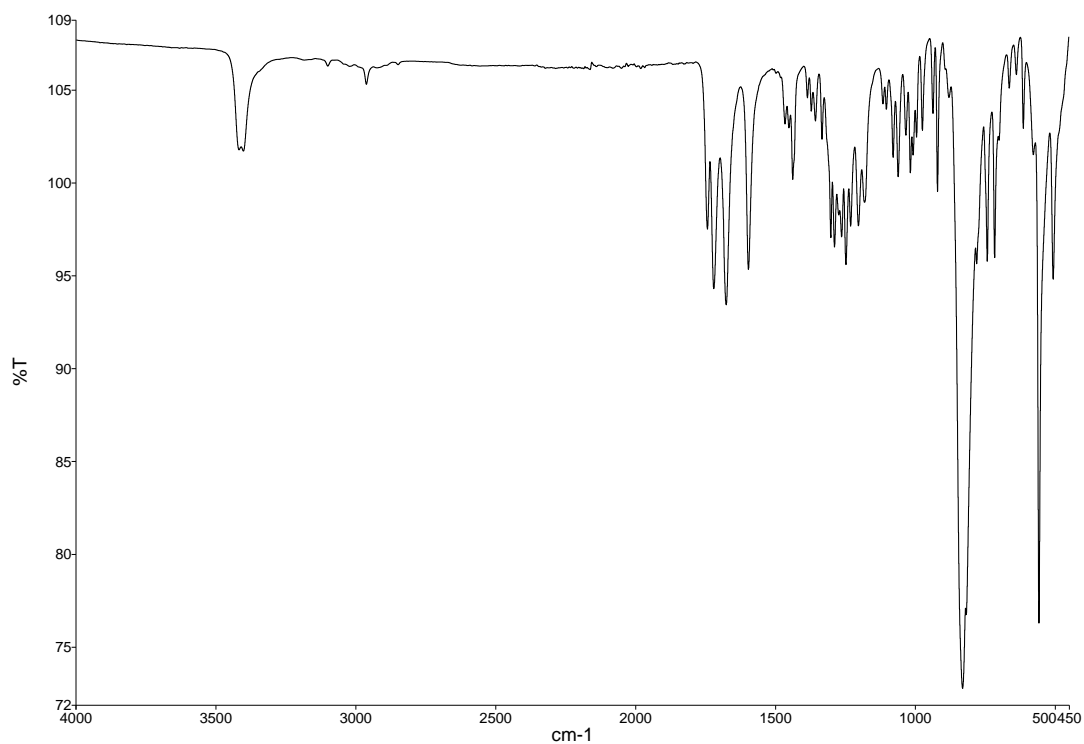
Slika D 28. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) spektar spoja $21c \times HPF_6$ (sirova reakcijska smjesa s cca 10 % $22c \times HPF_6$ i DMAD-om).



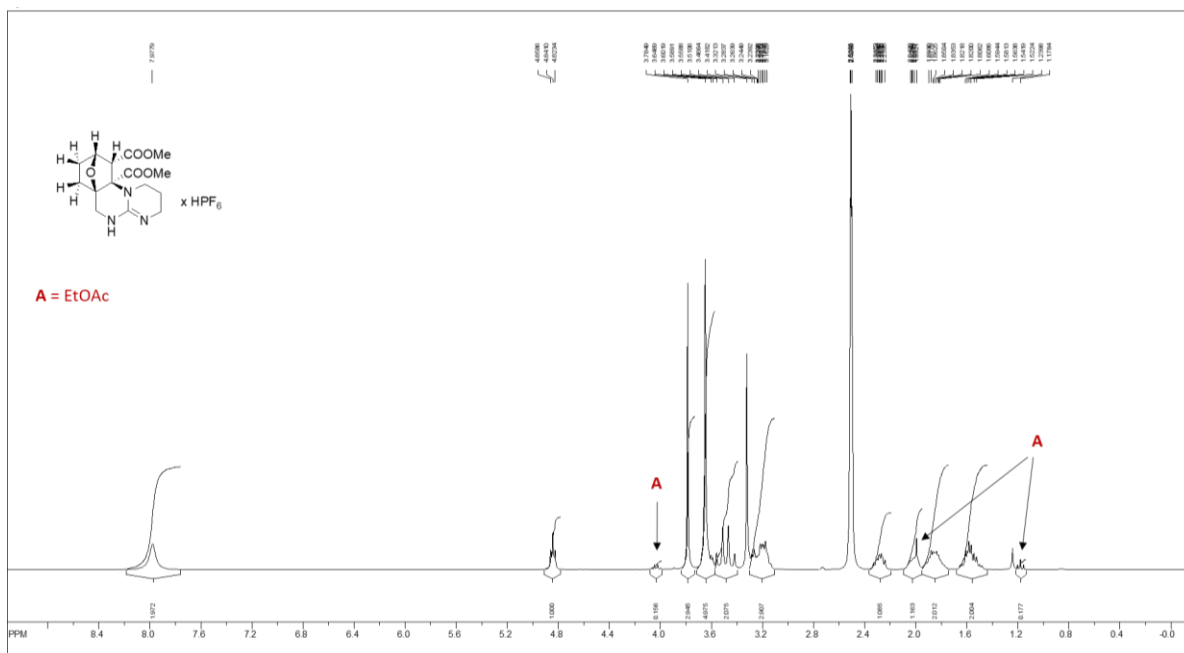
Slika D 29. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) spektar spoja $22c \times HPF_6$.



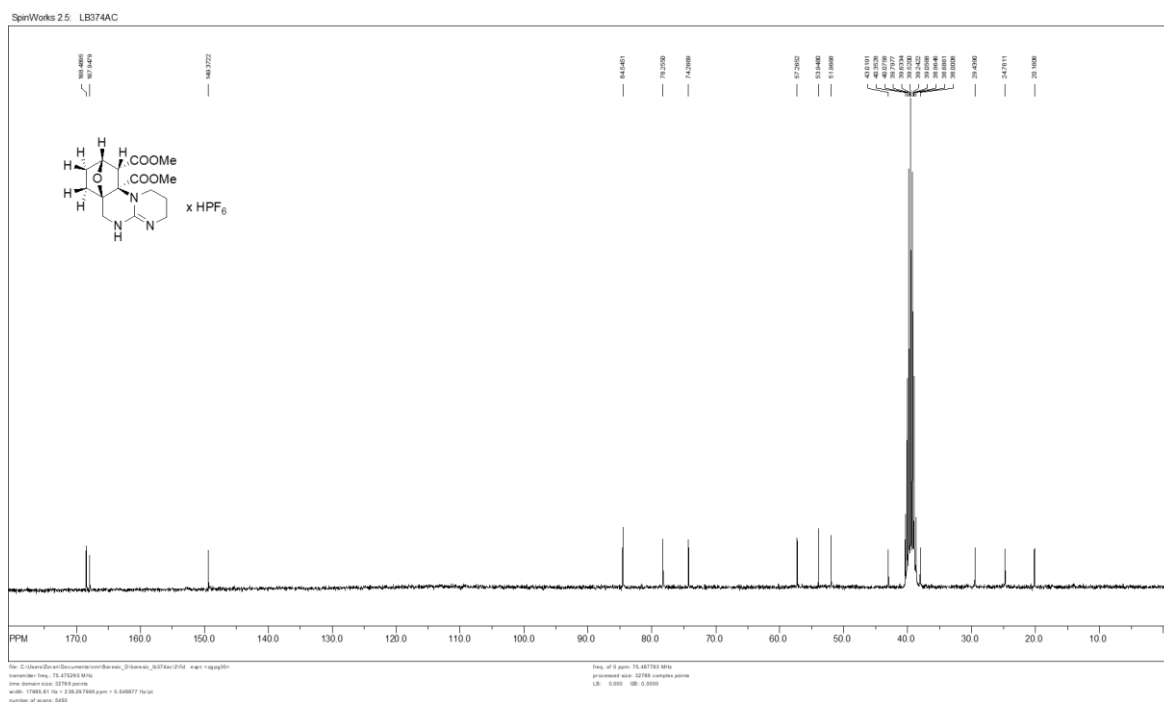
Slika D 30. ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , 150,9 MHz) spektar spoja **22c**x HPF_6 .



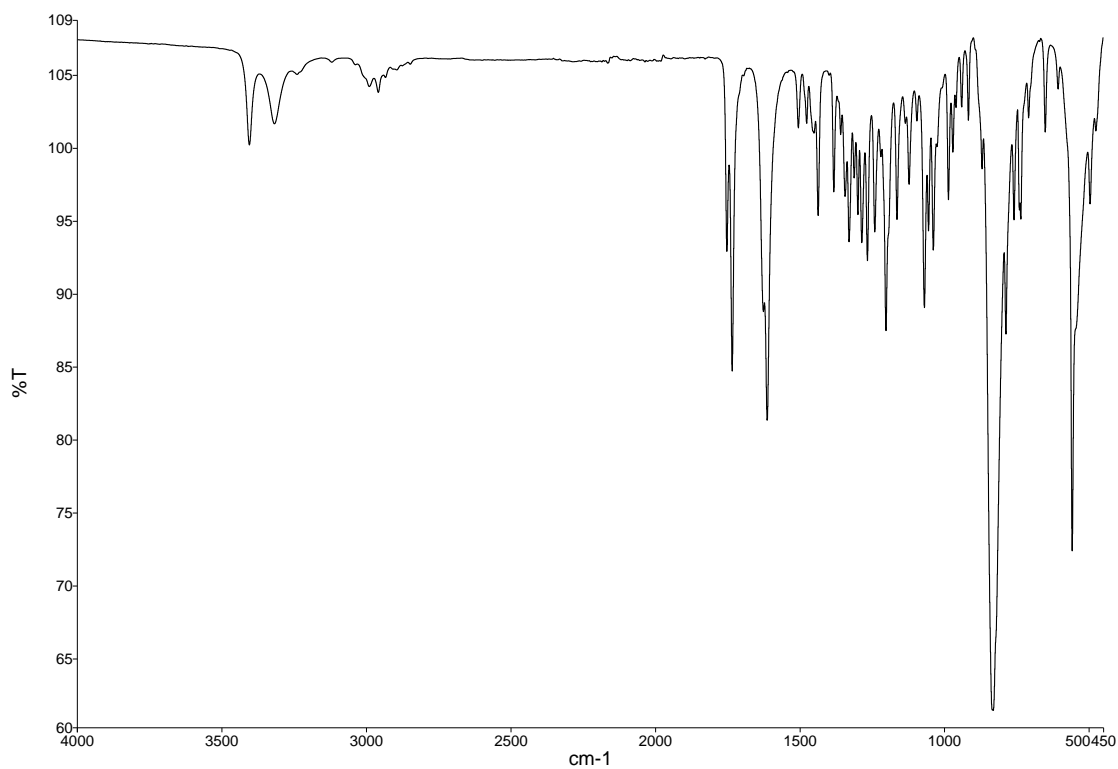
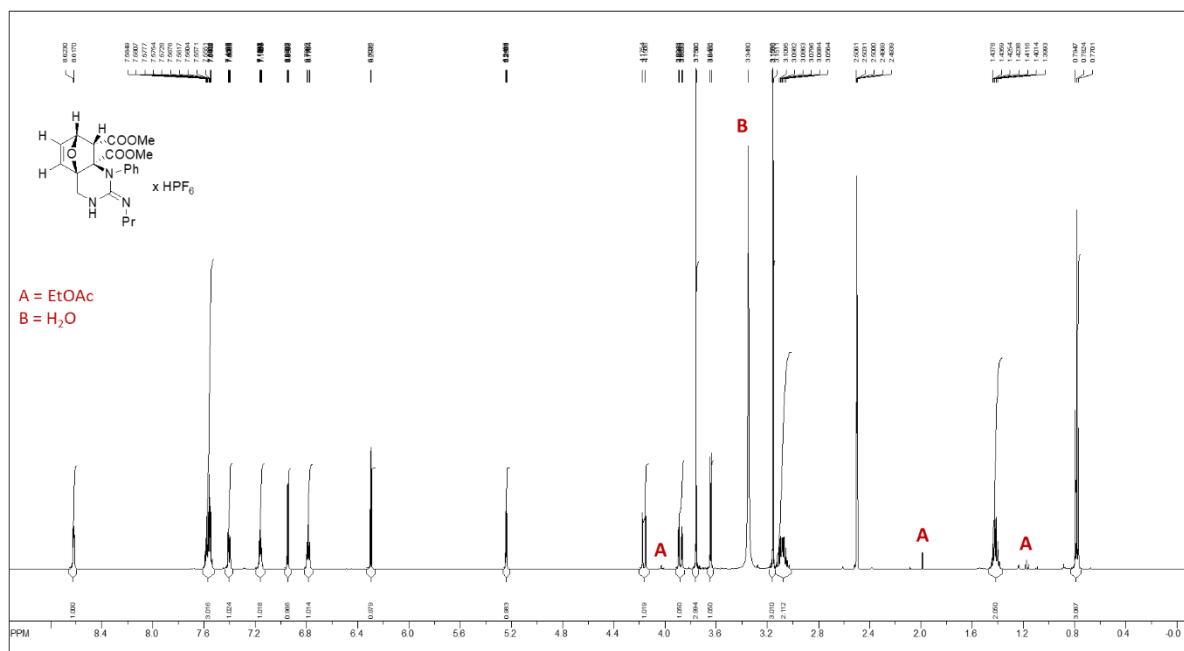
Slika D 31. FTIR-ATR spektar spoja **22c**x HPF_6

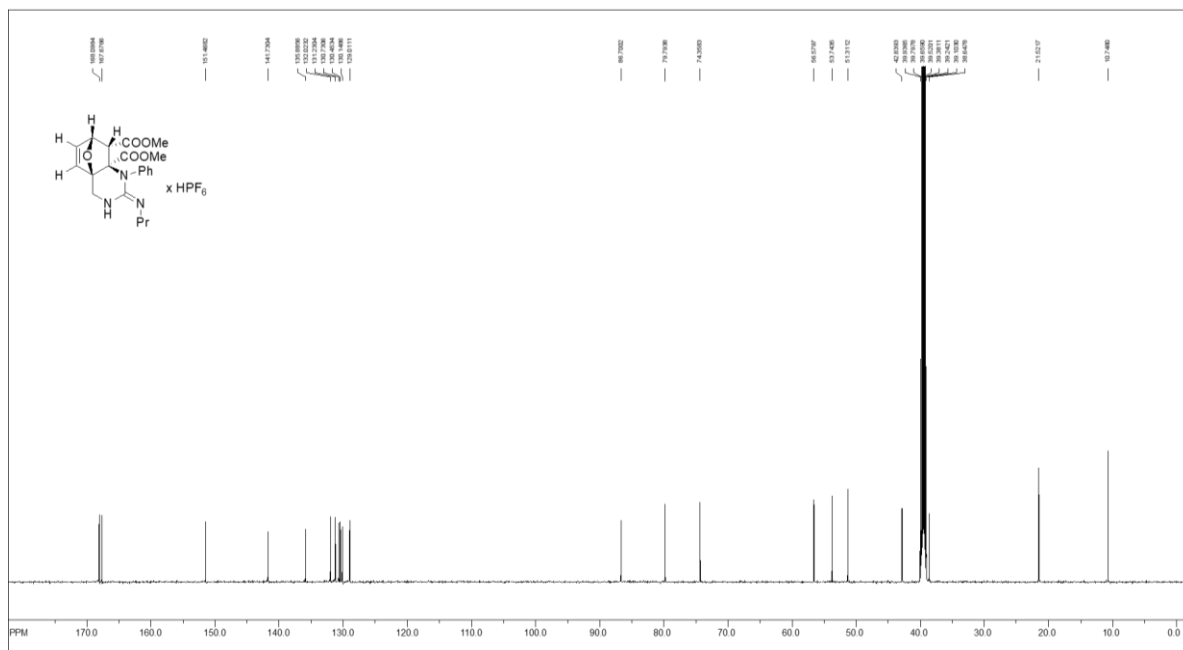


Slika D 34. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) spektar spoja **24d**xHPF₆.

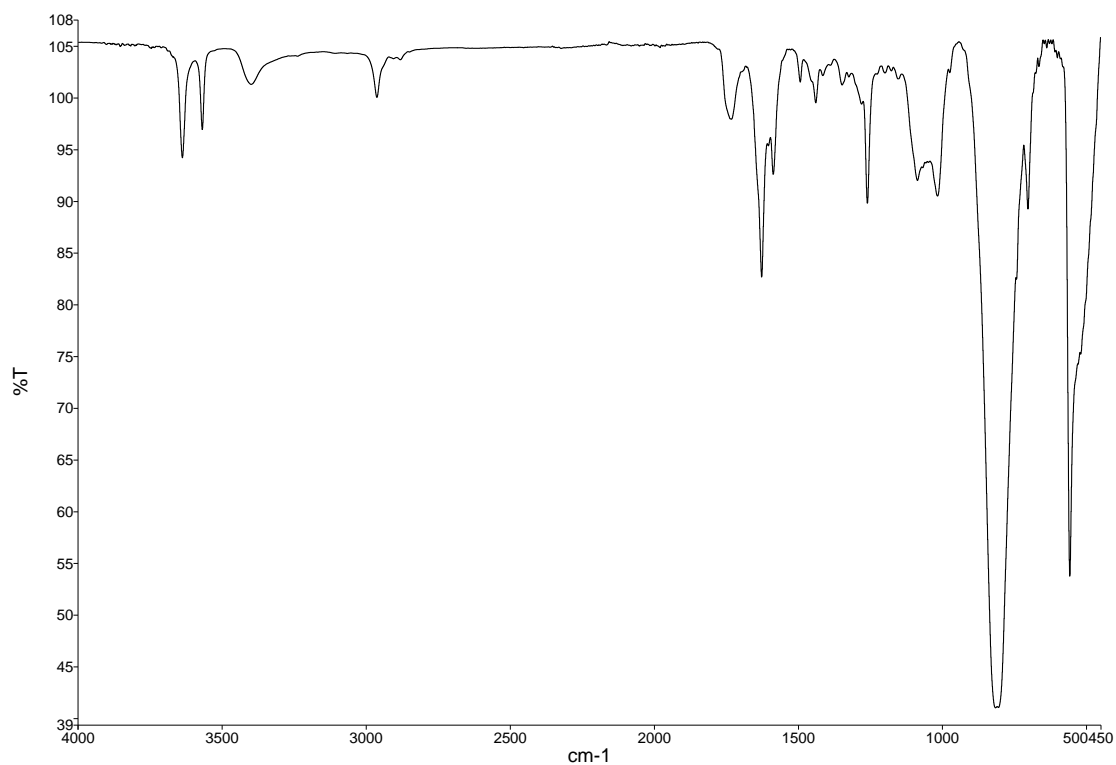


Slika D 35. ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75,5 MHz) spektar spoja **24d**xHPF₆.

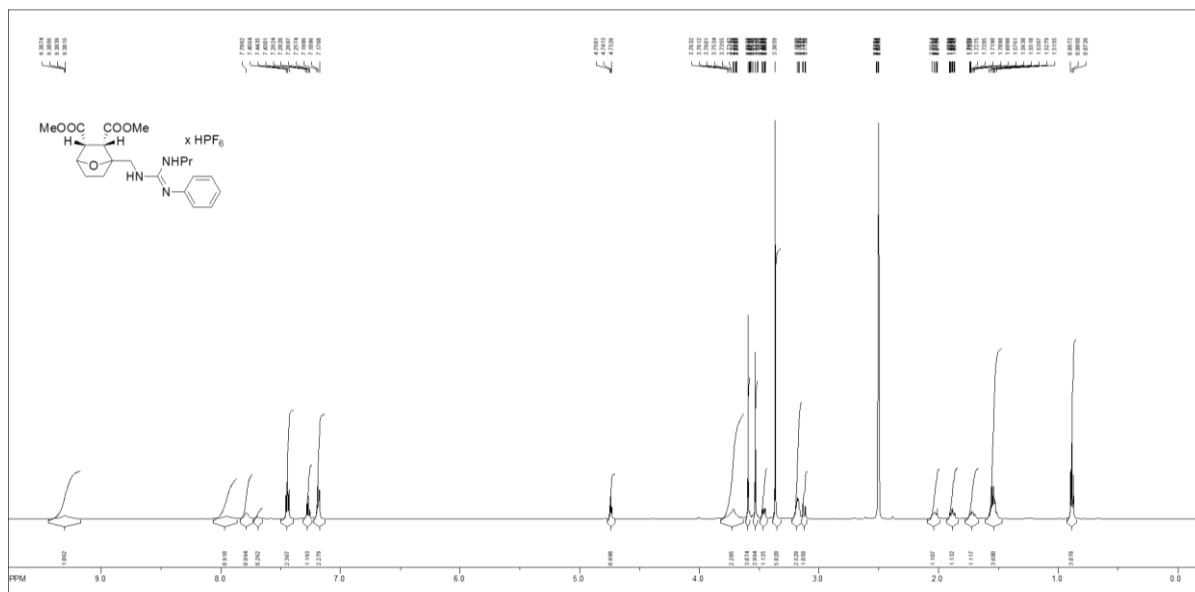
Slika D 36. FTIR-ATR spektar spoja **24d**×HPF₆.Slika D 37. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) spektar spoja **22e**×HPF₆.



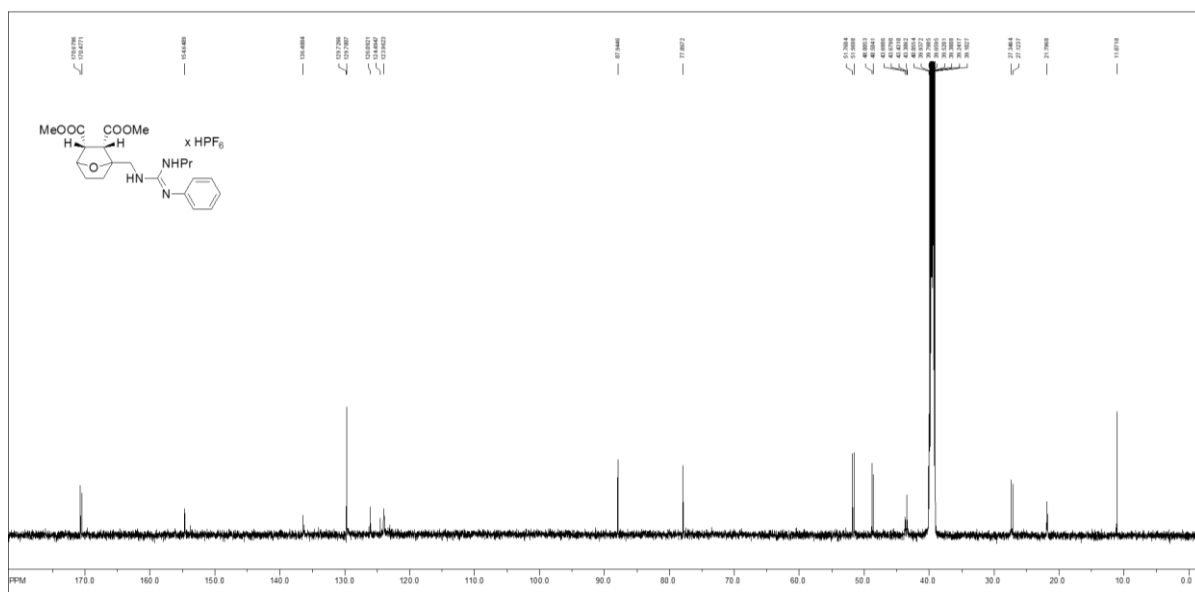
Slika D 38. ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 150,9 MHz) spektar spoja **22e** $\times\text{HPF}_6$.



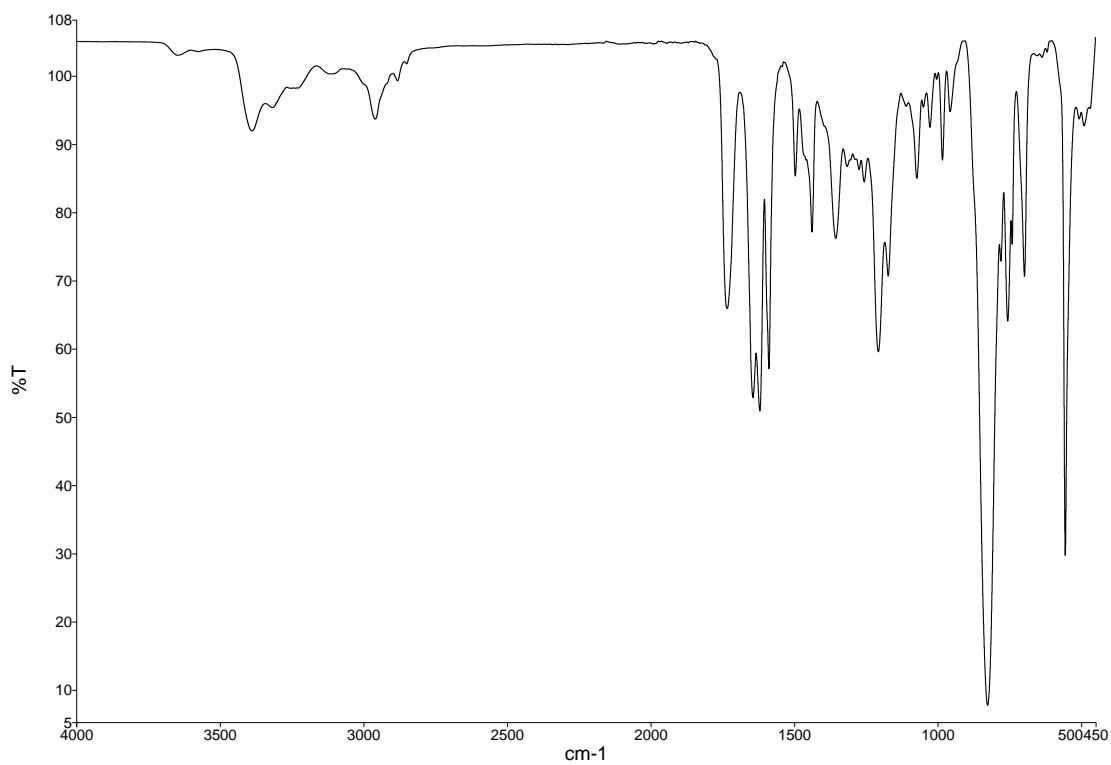
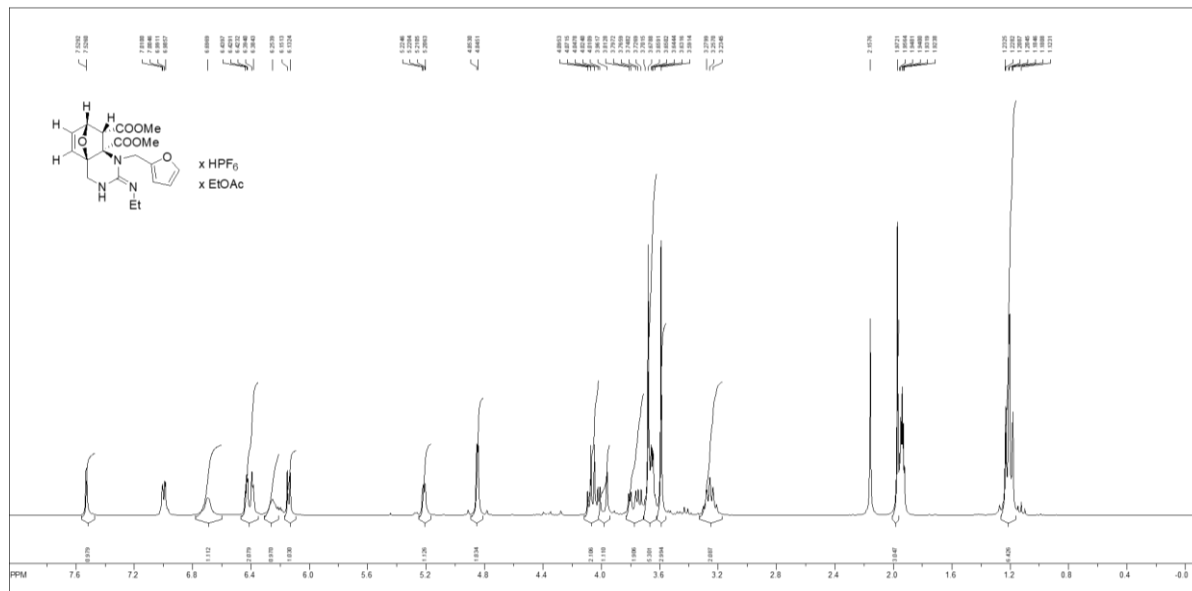
Slika D 39. FTIR-ATR spektar spoja **22e** $\times\text{HPF}_6$.

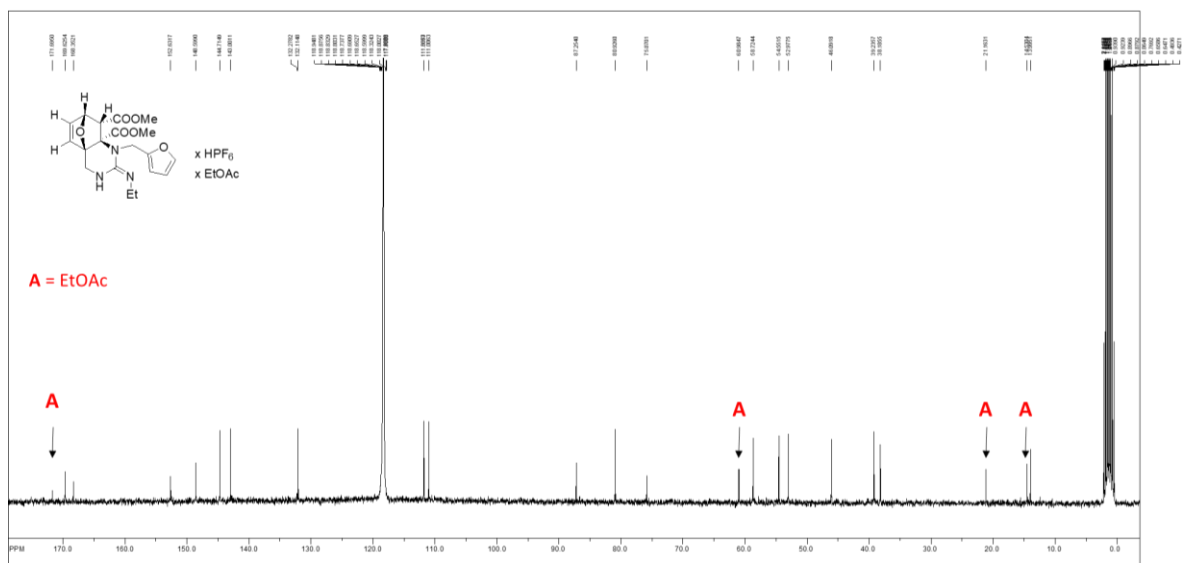


Slika D 40. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) spektar spoja **23e**xHPF₆.

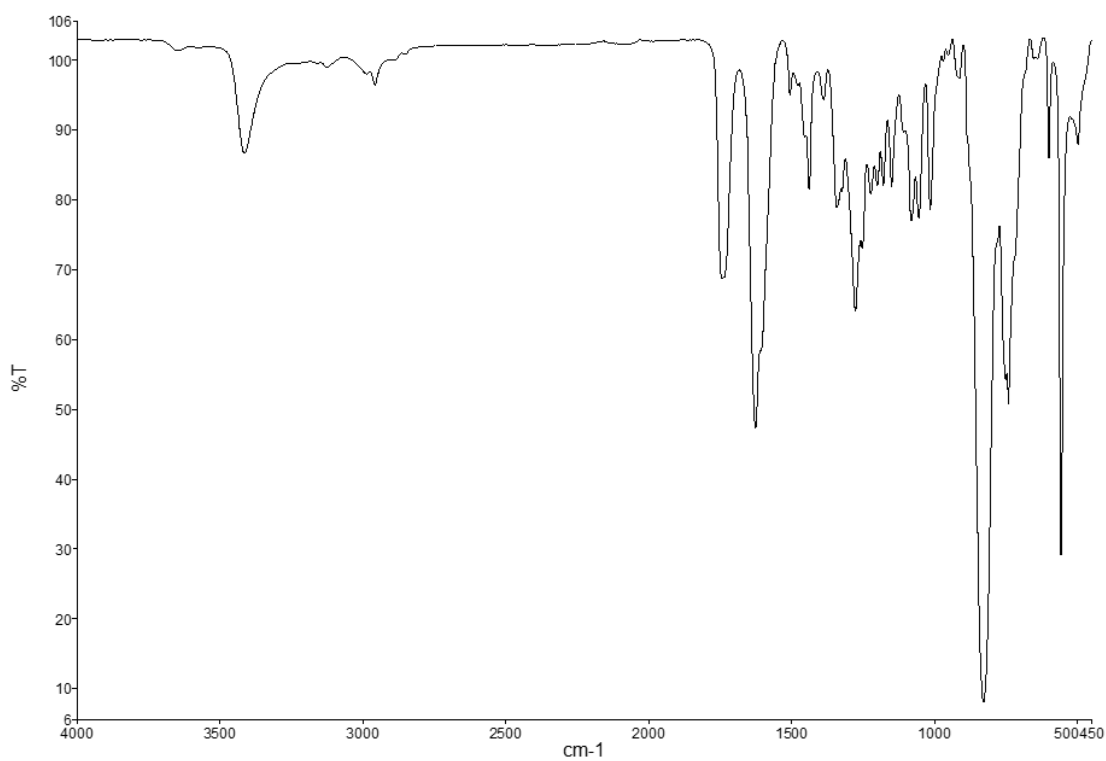


Slika D 41. ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150,9 MHz) spektar spoja **23e**xHPF₆.

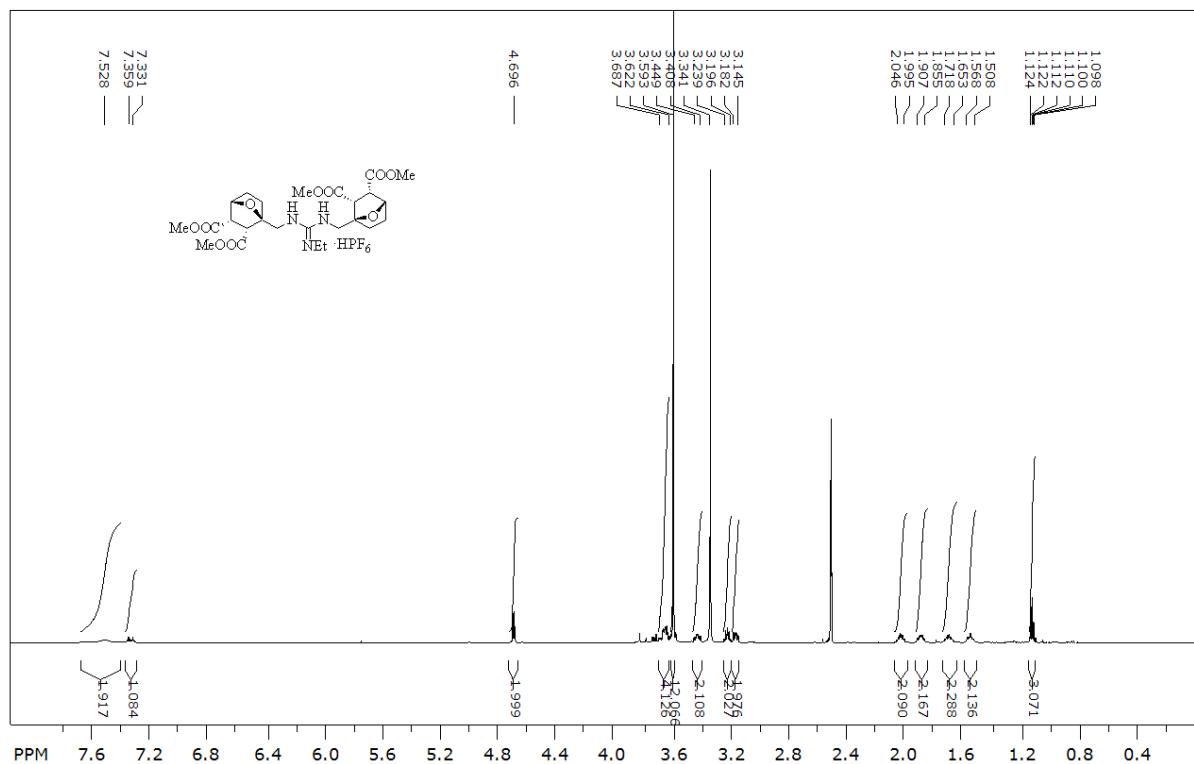
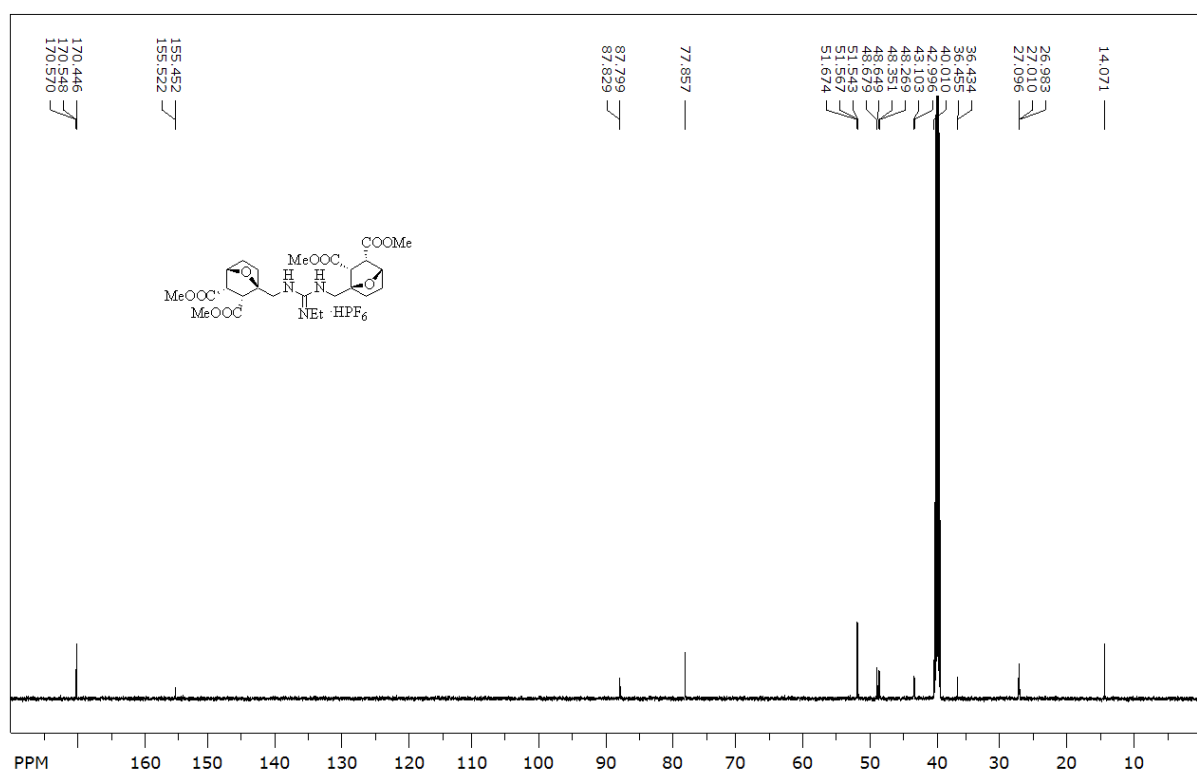
Slika D 42. FTIR-ATR spektar spoja **23e**xHPF₆.Slika D 43. ¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz) spektar spoja **22f**xHPF₆ (solvat s EtOAc-om omjera 1 : 1).

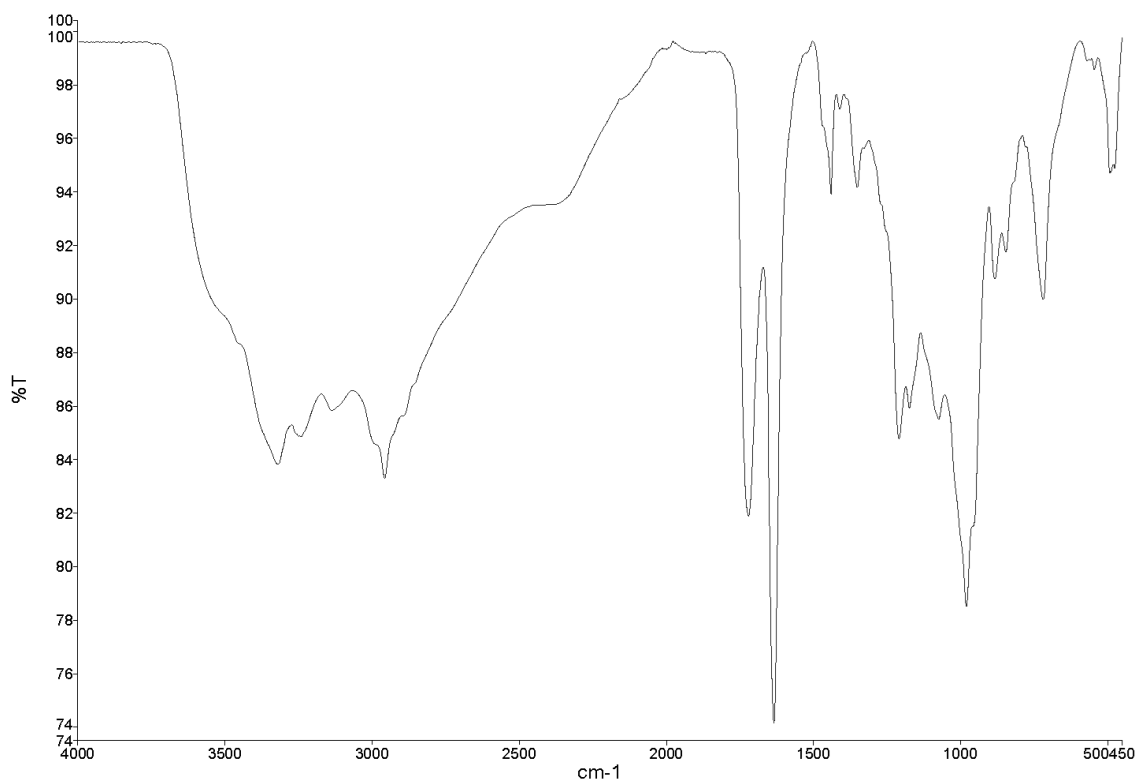
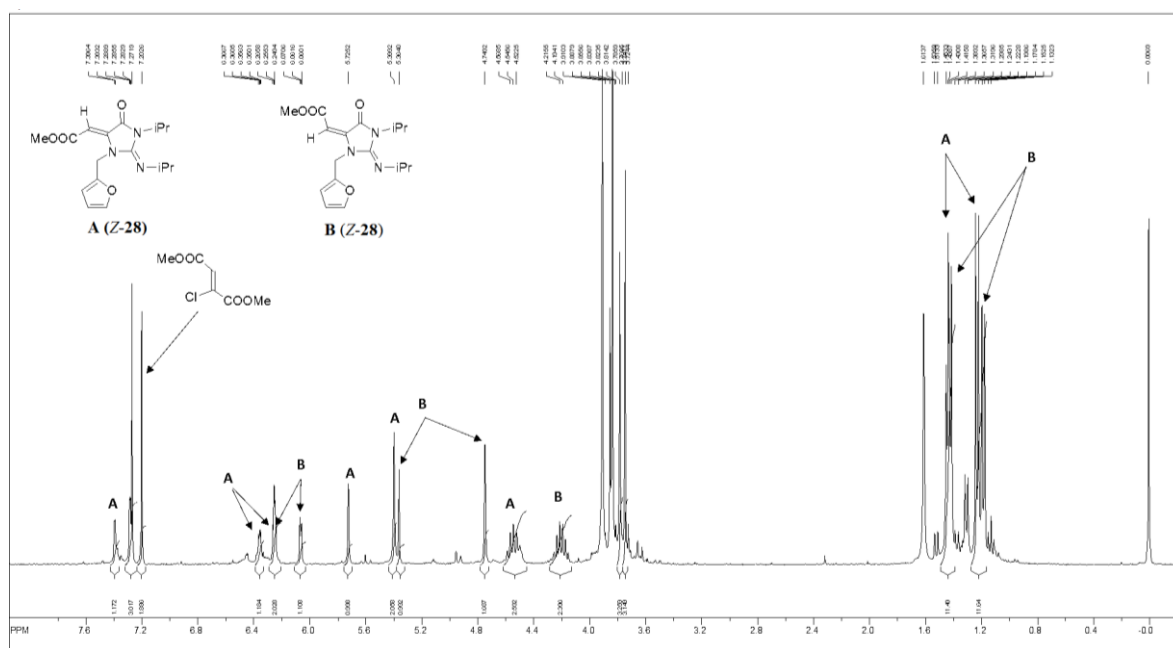


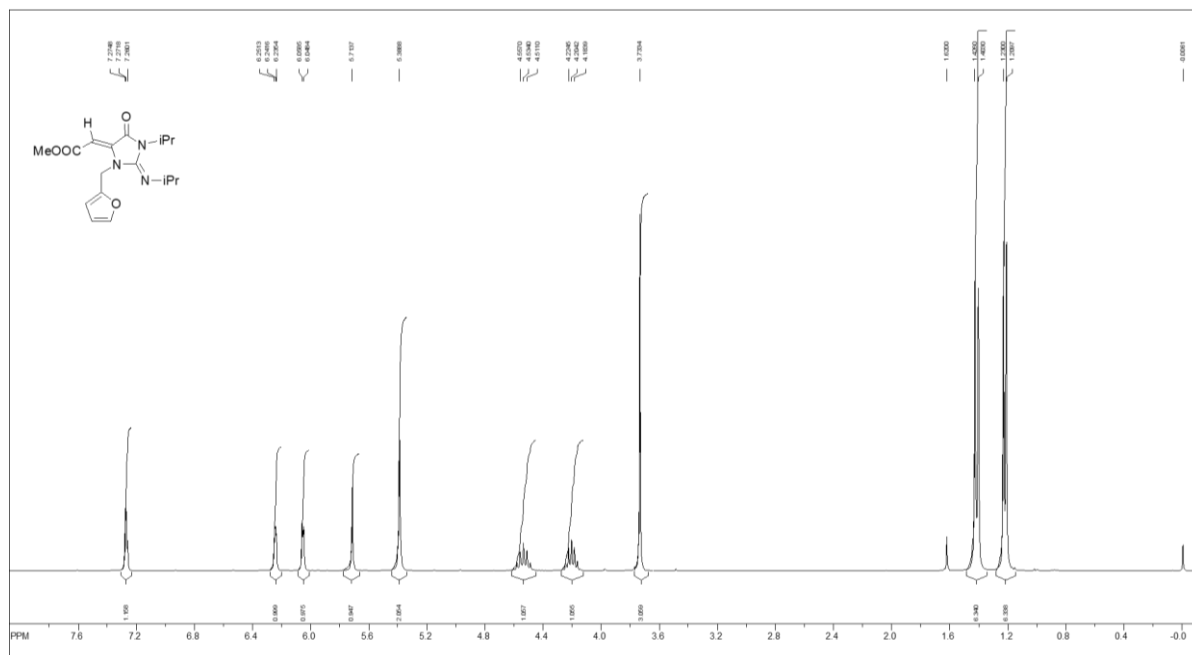
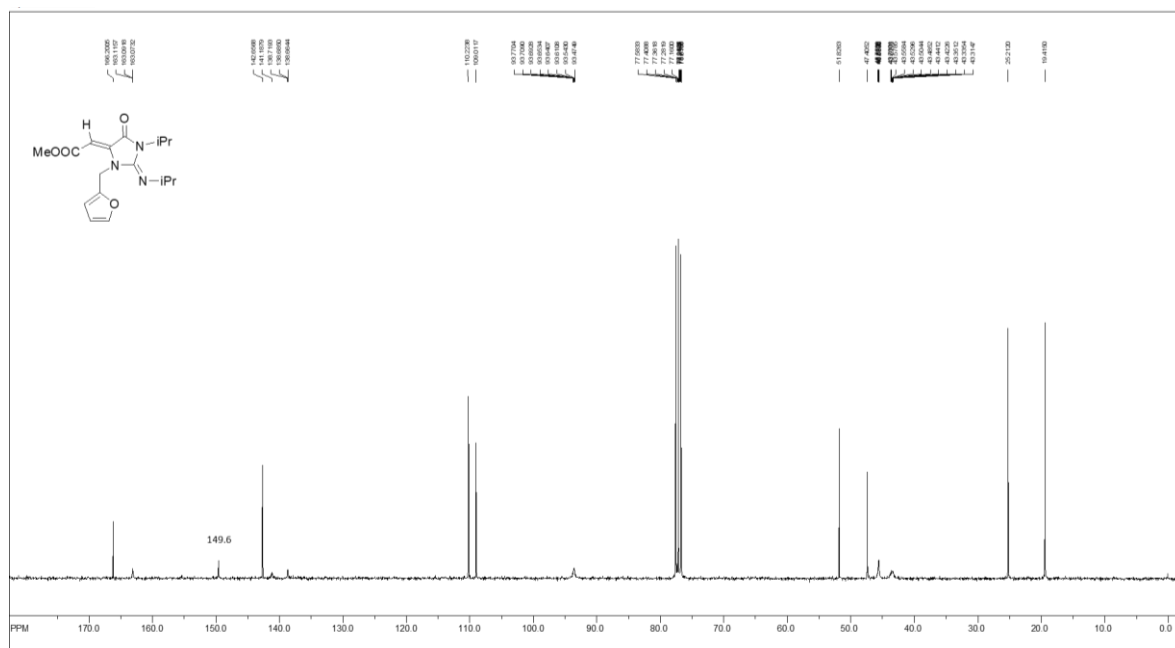
Slika D 44. ^{13}C -NMR (CD_3CN , 75,5 MHz) spektar spoja **22f** \times HPF₆ (solvat s EtOAc-om omjera 1 : 1).

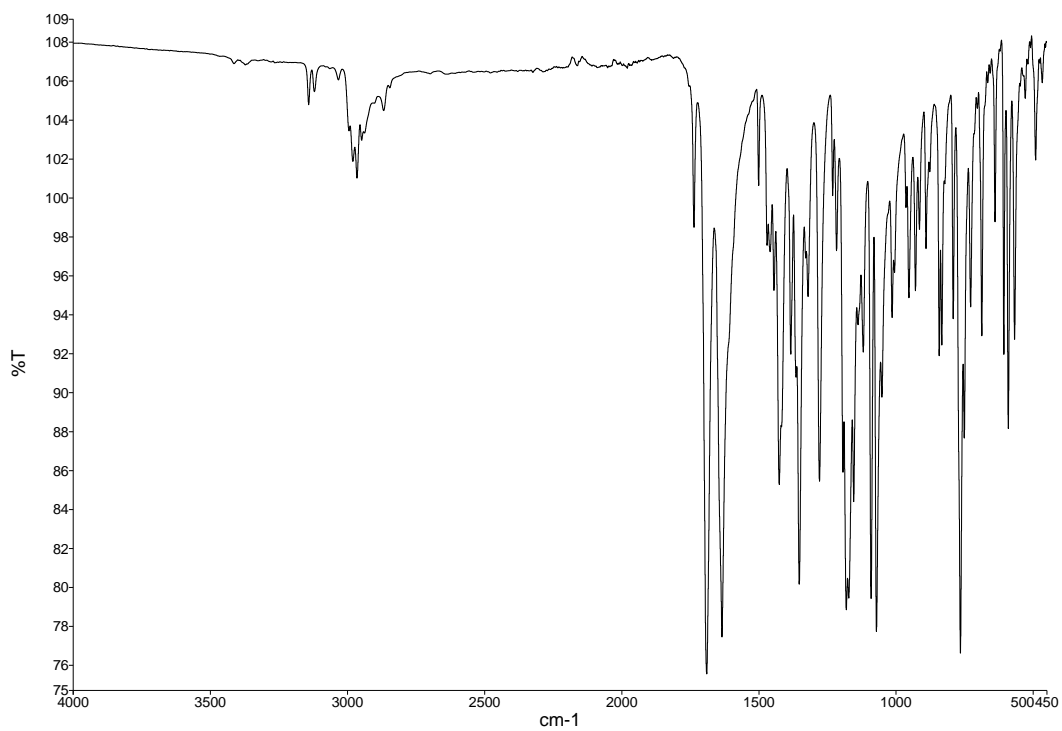


Slika D 45. FTIR-ATR spektar spoja **22f** \times HPF₆.

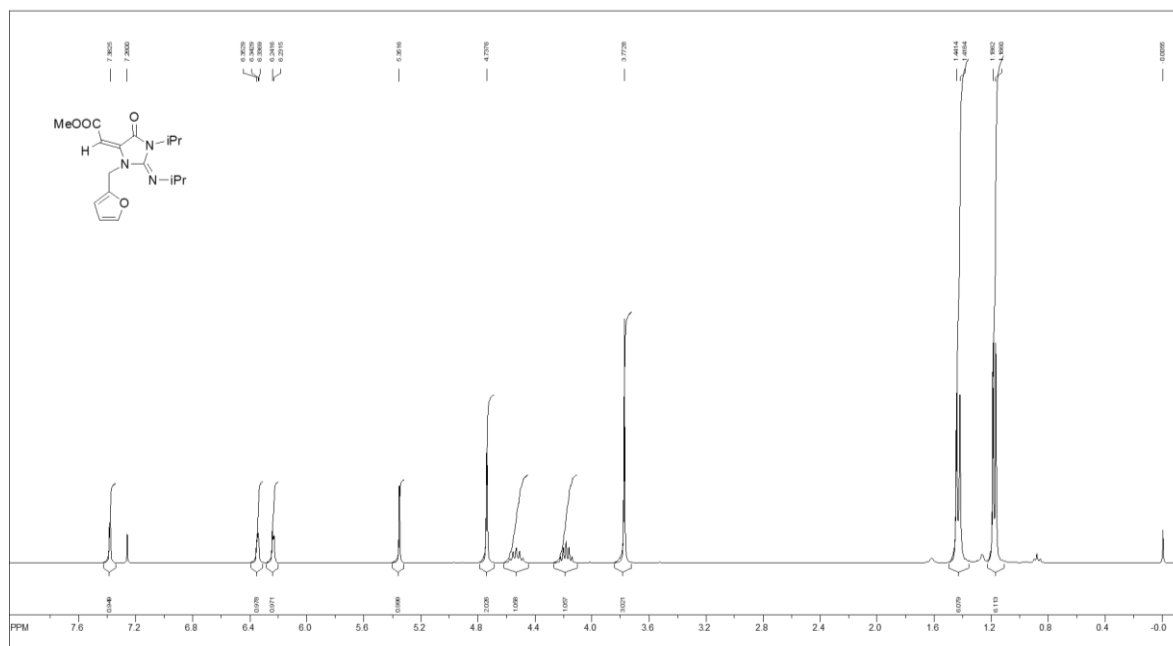
Slika D 46. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) spektar spoja **25** \times HPF $_6$.Slika D 47. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150,9 MHz) spektar spoja **25** \times HPF $_6$.

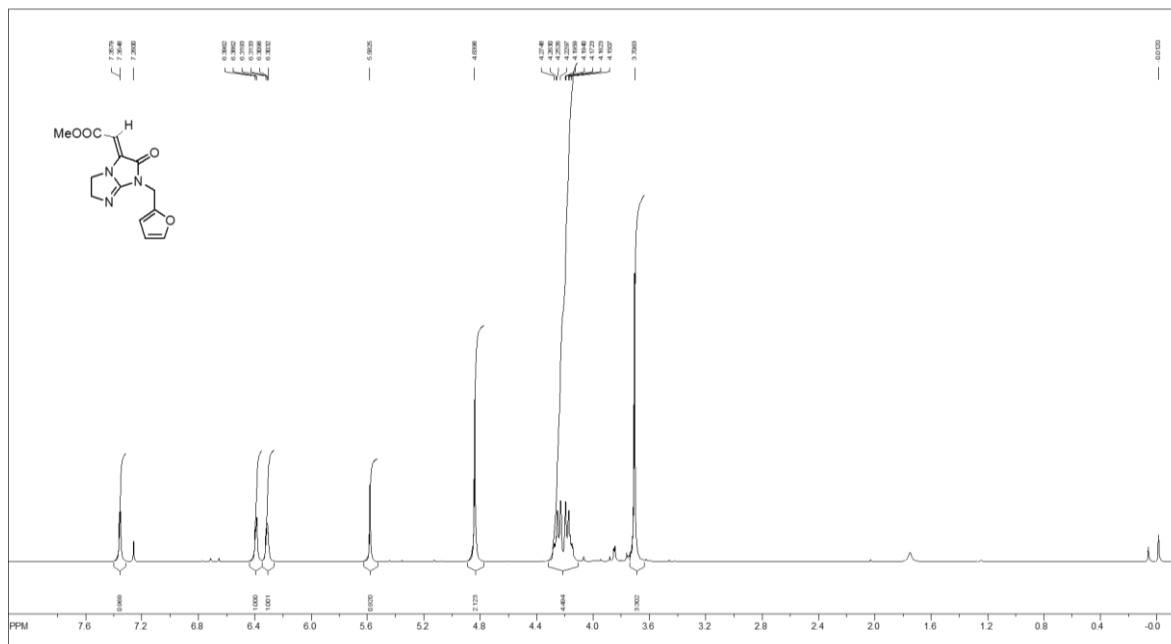
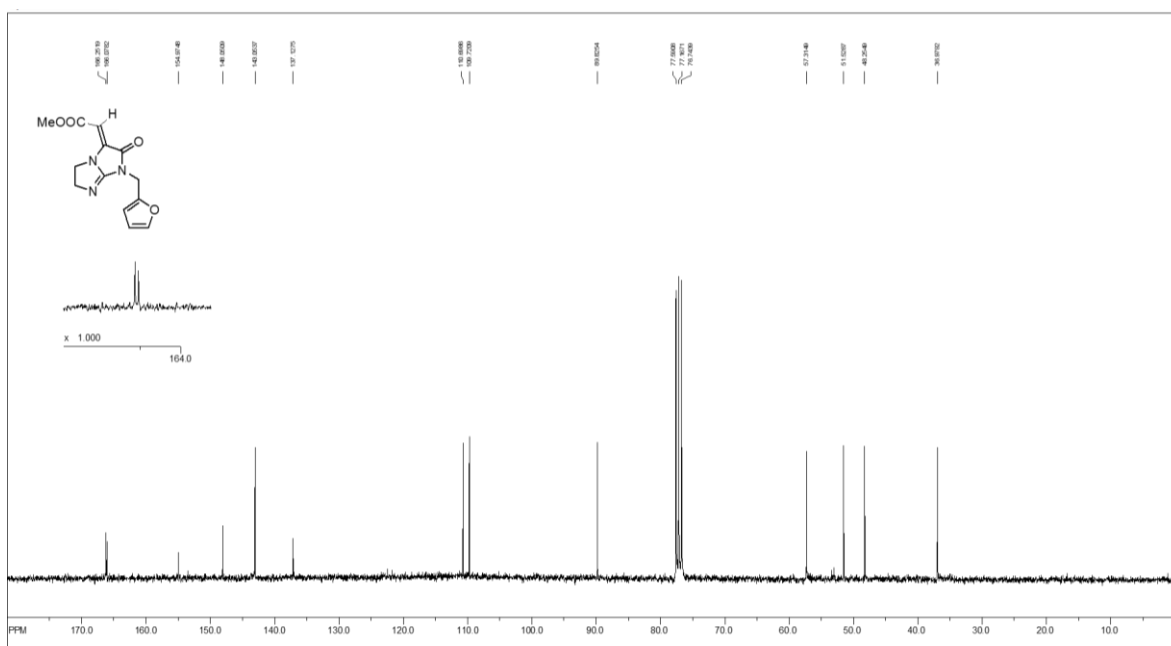
Slika D 48. FTIR-ATR spektar spoja 25×HPF₆.Slika D 49. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) spektar sirove reakcijske smjese spojeva Z-28 i E-28.

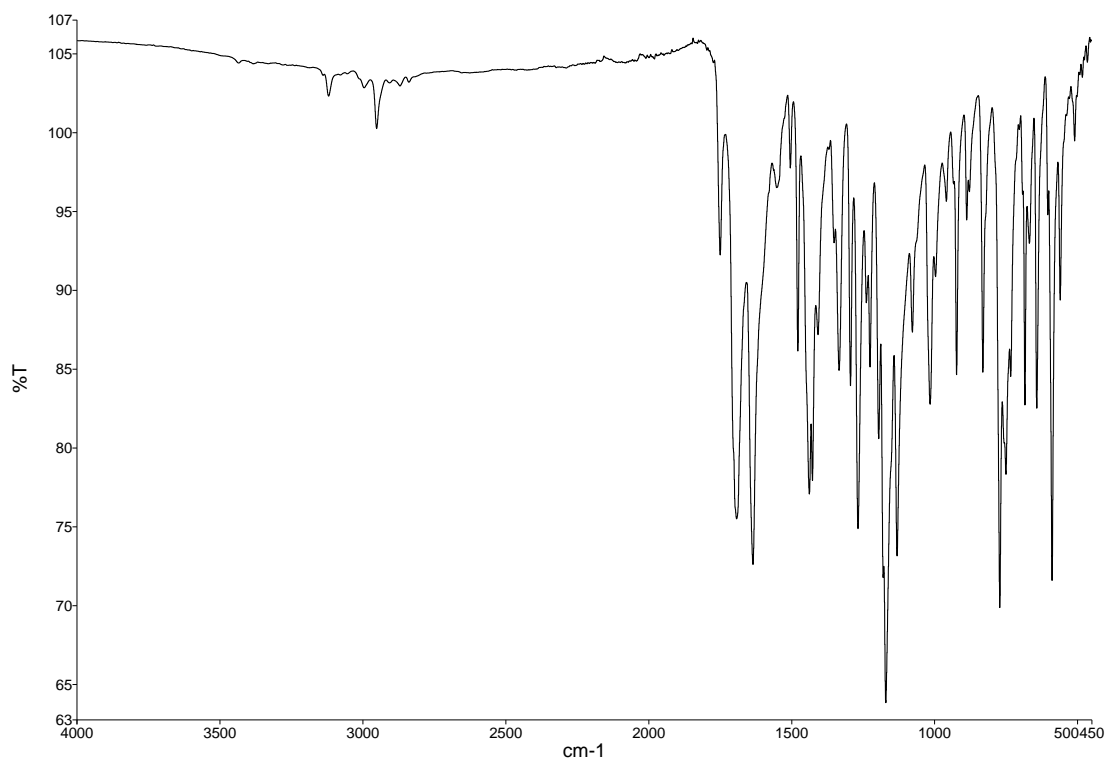
Slika D 50. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 600 MHz) spektar spoja Z-28.Slika D 51. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 75,5 MHz) spektar spoja Z-28.



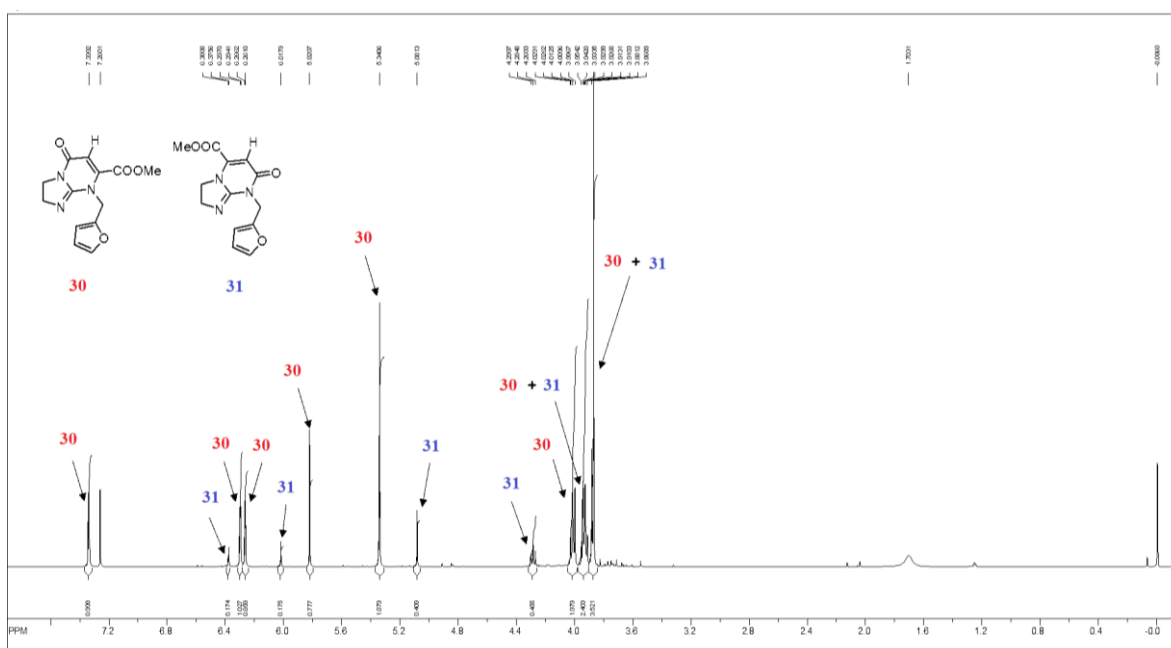
Slika D 52. FTIR-ATR spektar spoja Z-28.

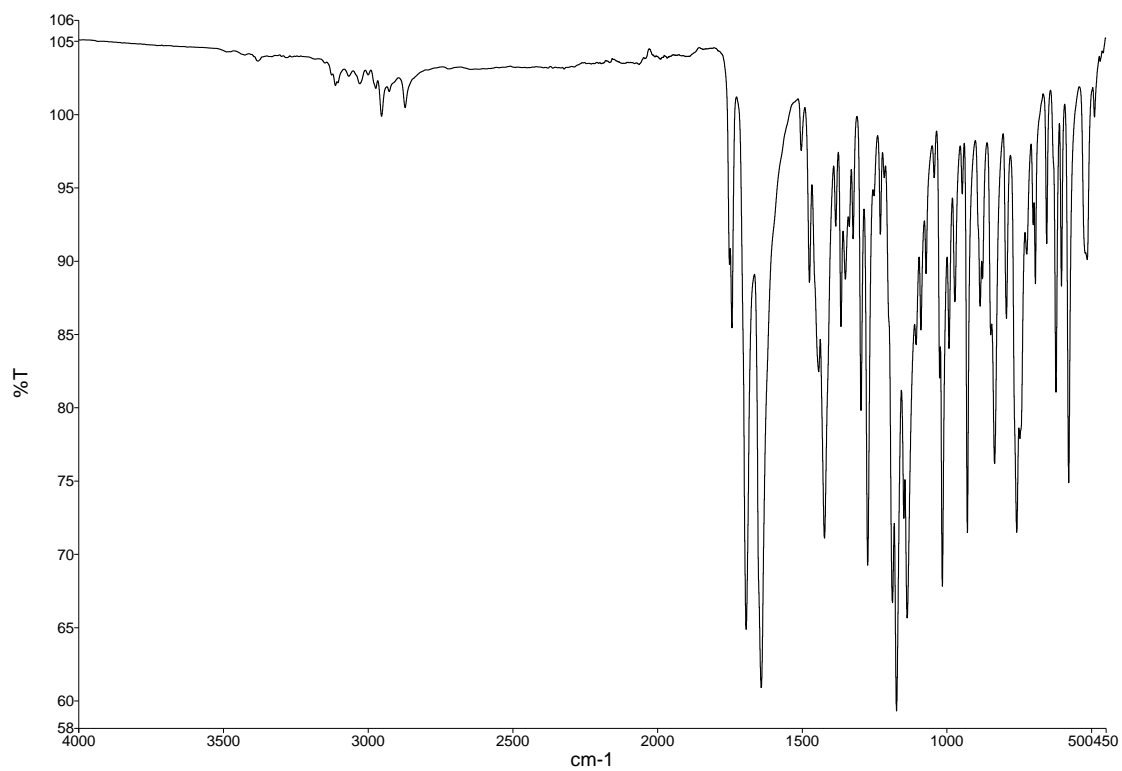
Slika D 53. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) spektar spoja E-28.

Slika D 56. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) spektar spoja Z-29.Slika D 57. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75,5 MHz) spektar spoja Z-29.

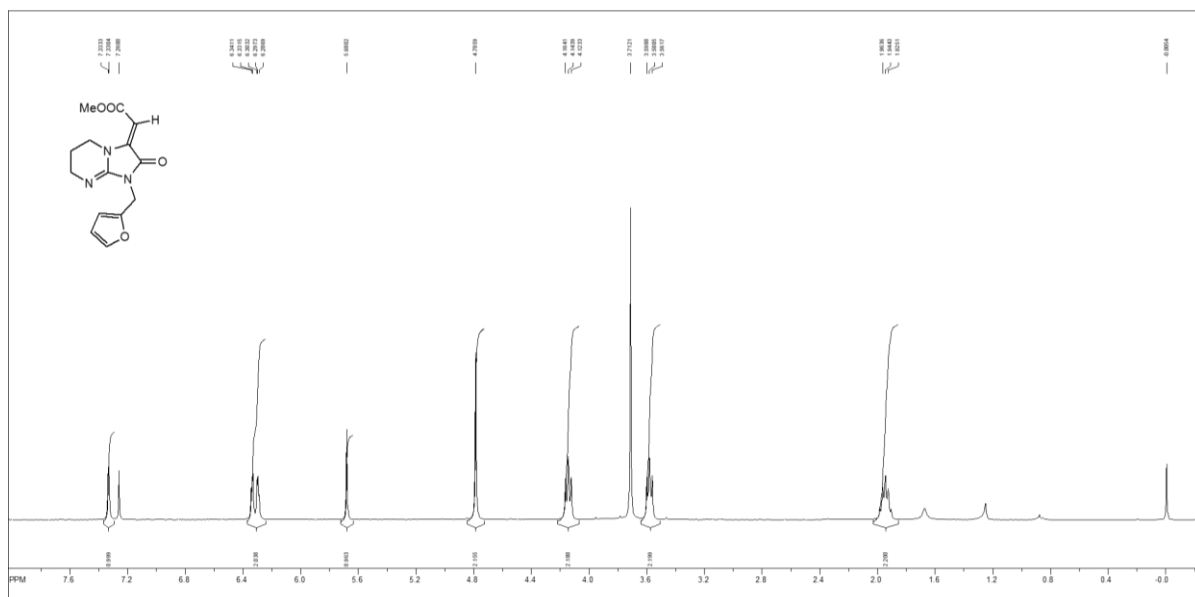


Slika D 58. FTIR-ATR spektar spoja Z-29.

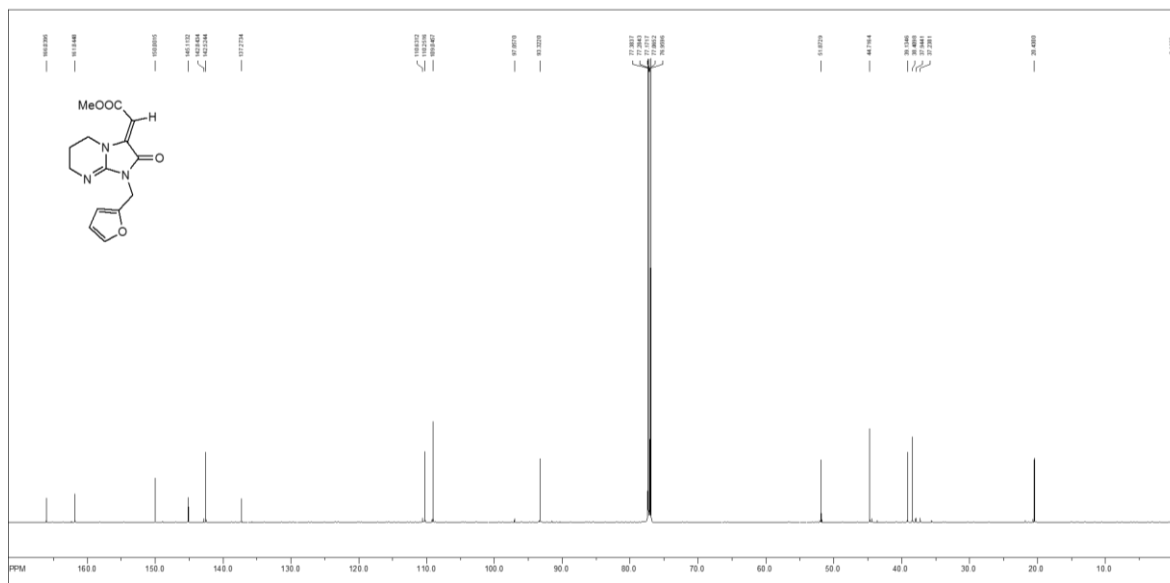
Slika D 59. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) spektar smjese spojeva **30** : **31** = 78 : 22.



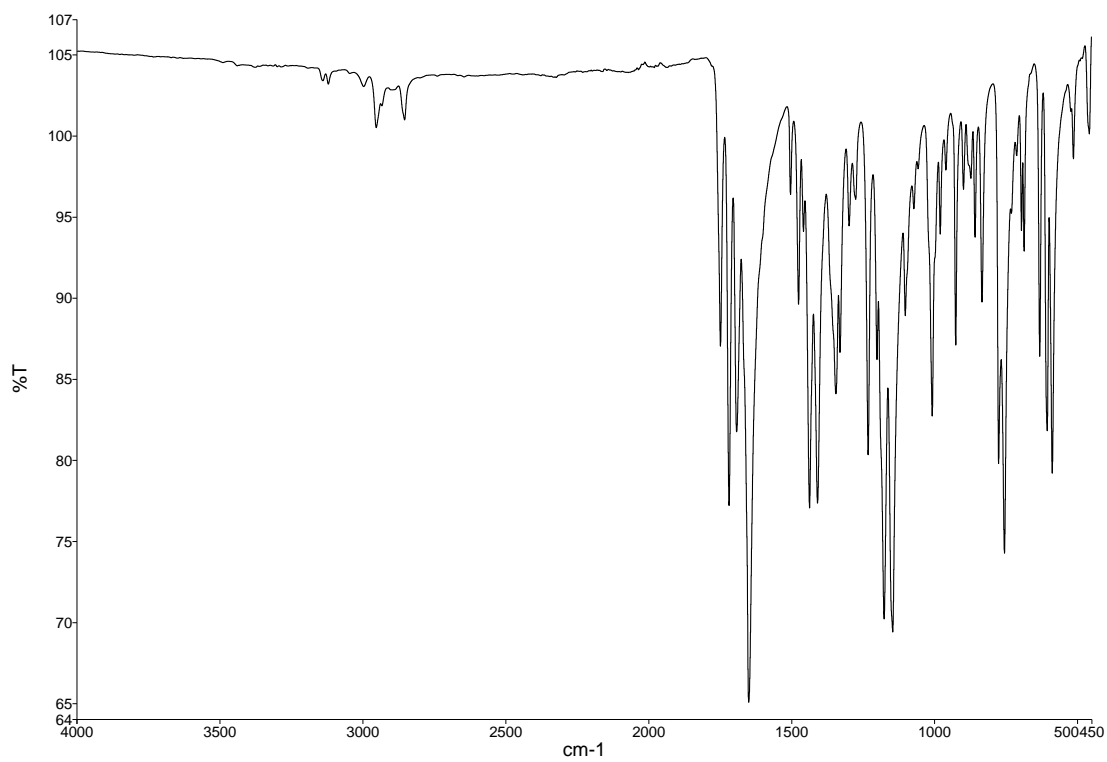
Slika D 64. FTIR-ATR spektar spoja Z-32.



Slika D 65. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) spektar spoja Z-33 (pristuni tragovi *n*-heksana).

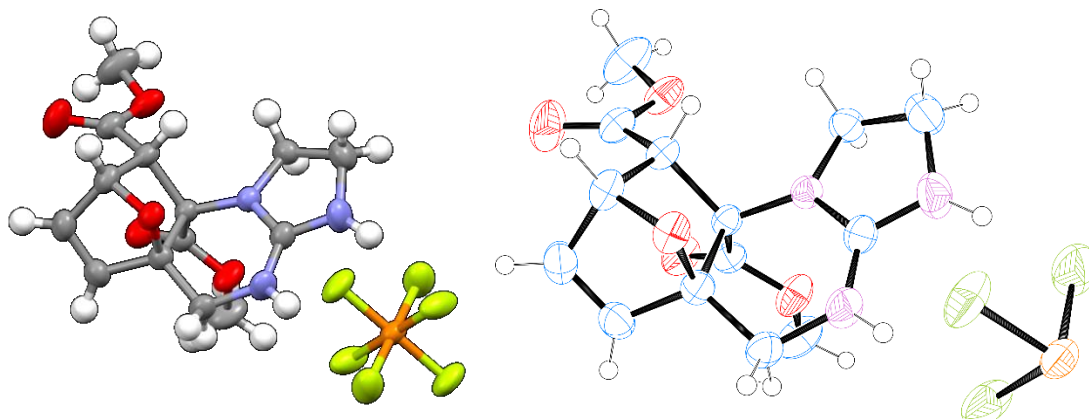


Slika D 66. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150,9 MHz) spektar spoja Z-33 (pristuni tragovi *n*-heksana).



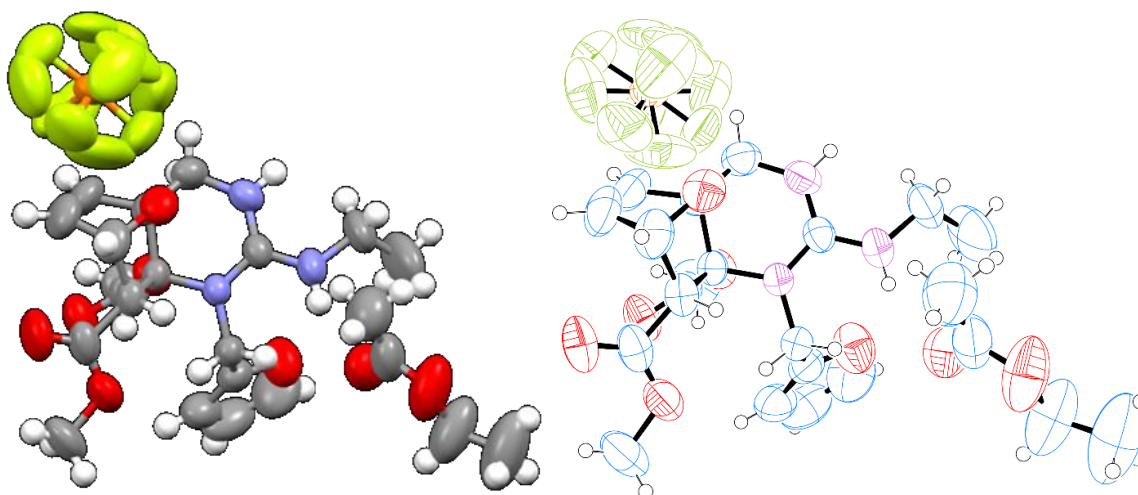
Slika D 67. FTIR-ATR spektar spoja Z-33.

8.2. Kristalne strukture



Slika D 68. Mercury (lijevo) i ORTEP (desno) reprezentacija spoja **22c**×HPF₆ (ORTEP slika prikazuje termalni elipsoid s 50%-tnom vjerojatnošću elektronske gustoće).

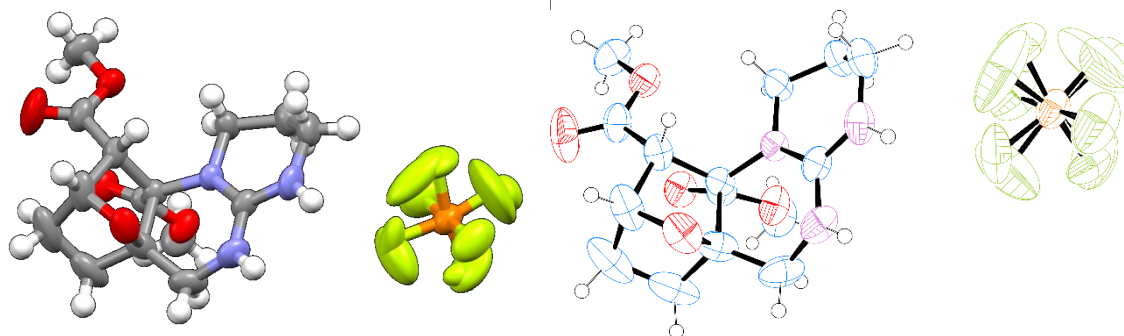
Kristalografski podatci za **22c**×HPF₆ (C₁₄H₁₈F₆N₃O₅P, M_r = 453.27): triklinski kristalni sustav, prostorna grupa P -1 (No. 2), a = 9.1785(3) Å, b = 9.2352(3) Å, c = 10.5619(4) Å, α = 3.481(3) °, β = 109.408(3) °, γ = 102.548(3) °, V = 815.61(5) Å³, Z = 2, T = 293.72(10) K, μ(CuKα) = 1.54184 mm⁻¹, 8880 izmjerenih refleksija (4.463 ° ≤ Θ ≤ 76.318 °), 3252 jedinstvenih refleksija (R_{int} = 0.0238, R_{sigma} = 0.0256) su upotrebene za sve izračune. Konačni R₁ je 0.0401 (I > 2σ(I)) i wR₂ je 0.1183.



Slika D 69. Mercury (lijevo) i ORTEP (desno) reprezentacija spoja **22f**×HPF₆ (ORTEP slika prikazuje termalni elipsoid s 50%-tnom vjerojatnošću elektronske gustoće).

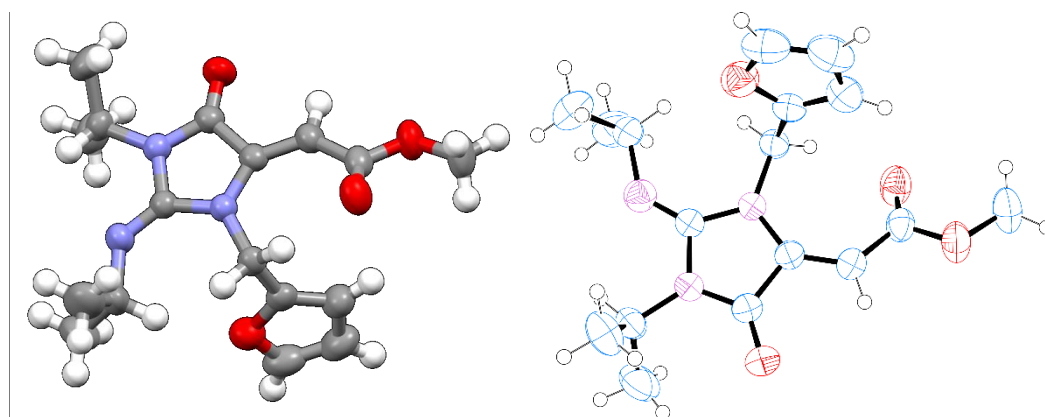
Kristalografski podatci za **22f**×HPF₆ (C₂₃H₃₂F₆N₃O₈P, M_r = 620.48): monoklinski kristalni sustav, prostorna grupa P 12₁/n 1 (No 14), a = 15.1081(2) Å, b = 11.0670(2) Å, c = 17.9998(2) Å, α = 90.0 °, β = 102.9010(10) °, γ = 90.0 °, V = 2933.62(7) Å³, Z = 4, T = 297(2) K, μ(CuKα) = 1.54184 mm⁻¹, 58858 izmjerenih refleksija (3.461 ° ≤ Θ ≤ 79.782 °), 6308

jedinstvenih refleksija ($R_{\text{int}} = 0.0195$, $R_{\text{sigma}} = 0.0376$ su upotrebljene za sve izračune. Konačni R_1 je 0.0776 ($I > 2\sigma(I)$) i wR_2 je 0.2433.



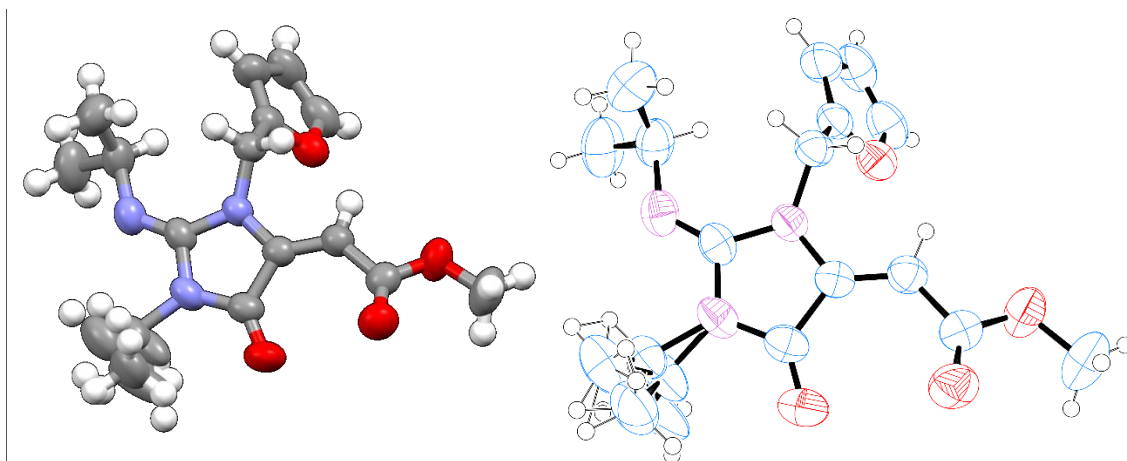
Slika D 70. Mercury (lijevo) i ORTEP (desno) reprezentacija spoja **24d**×HPF₆ (ORTEP slika prikazuje termalni elipsoid s 50%-tnom vjerojatnošću elektronske gustoće).

Kristalografski podatci za **24d**×HPF₆ (C₁₅H₂₂F₆N₃O₅P, $M_r = 469.32$): monoklinski kristalni sustav, prostorna grupa P 12₁/n 1 (No 14), $a = 7.92120(10)$ Å, $b = 15.9628(2)$ Å, $c = 15.9628(2)$ Å, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 94.2430(10)^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$, $V = 1946.21(4)$ Å³, $Z = 4$, $T = 296(2)$ K, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.54184$ mm⁻¹, 14344 izmjerenih refleksija ($3.990^\circ \leq \Theta \leq 79.502^\circ$), 3981 jedinstvenih refleksija ($R_{\text{int}} = 0.0202$, $R_{\text{sigma}} = 0.0234$) su upotrebljena za sve izračuna. Konačni R_1 je 0.0559 ($I > 2\sigma(I)$) i wR_2 je 0.1580.



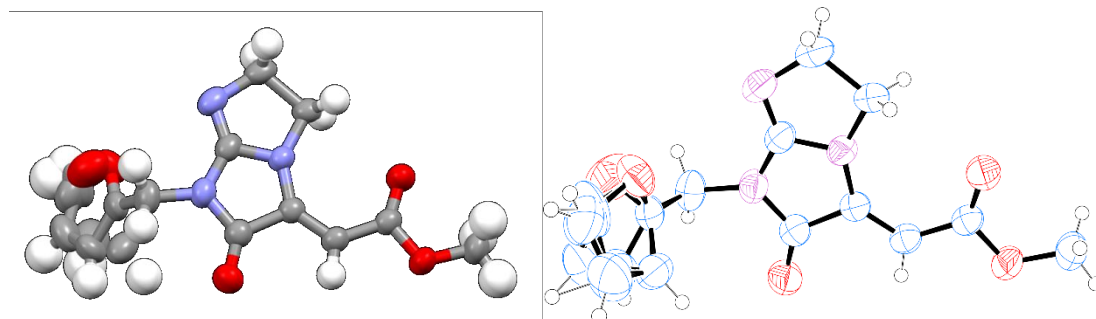
Slika D 71. Mercury (lijevo) i ORTEP (desno) reprezentacija spoja **Z-28** (ORTEP slika prikazuje termalni elipsoid s 50%-tnom vjerojatnošću elektronske gustoće).

Kristalografski podatci za **Z-28** (C₁₇H₂₃N₃O₄, $M_r = 334.398$): triklinski kristalni sustav, prostorna grupa P -1 (No 2), $a = 9.1061(5)$ Å, $b = 9.5071(5)$ Å, $c = 11.4438(5)$ Å, $\alpha = 108.170(4)^\circ$, $\beta = 102.471(5)^\circ$, $\gamma = 98.706(5)^\circ$, $V = 893.20$ Å³, $Z = 2$, $T = 293(2)$ K, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.54184$ mm⁻¹, 6141 izmjerenih refleksija ($5.30^\circ \leq \Theta \leq 74.79^\circ$), 3519 jedinstvenih refleksija ($R_{\text{int}} = 0.0217$, $R_{\text{sigma}} = 0.0161$) su upotrebljene za sve izračune. Konačni R_1 je 0.0397 ($I > 2\sigma(I)$) i wR_2 je 0.1109.



Slika D 72. Mercury (lijevo) i ORTEP (desno) reprezentacija spoja *E-28* (ORTEP slika prikazuje termalni elipsoid s 50%-tnom vjerojatnošću elektronske gustoće).

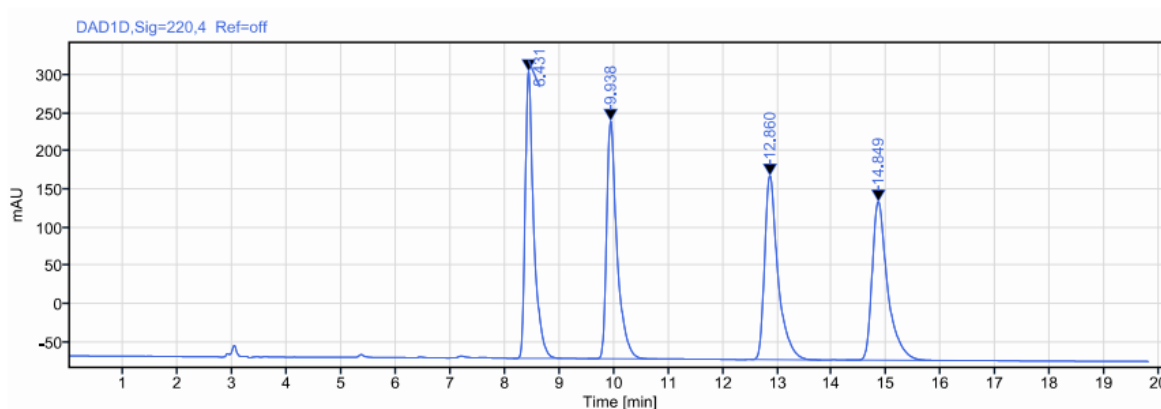
Kristalografski podatci za *E-28* ($C_{17}H_{23}N_3O_4$, $M_r = 334.398$): triklinski kristalni sustav, prostorna grupa $P -1$ (No 2), $a = 9.6156(4) \text{ \AA}$, $b = 9.7519(3) \text{ \AA}$, $c = 10.4067(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 104.761(2)^\circ$, $\beta = 97.153(3)^\circ$, $\gamma = 104.095(4)^\circ$, $V = 896.934 \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $T = 303(2) \text{ K}$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.54184 \text{ mm}^{-1}$, 9980 refleksija izmjereno ($4.483^\circ \leq \Theta \leq 76.976^\circ$), 3568 jedinstvenih refleksija ($R_{\text{int}} = 0.0379$, $R_{\text{sigma}} 0.0433$) su upotrebjene za sve izračune. Konačni R_1 je 0.0484 ($I > 2\sigma(I)$) i wR_2 je 0.1428.



Slika D 73. Mercury (lijevo) i ORTEP (desno) reprezentacija spoja *Z-29* (ORTEP slika prikazuje termalni elipsoid s 50%-tnom vjerojatnošću elektronske gustoće).

Kristalografski podatci za *Z-29* ($C_{13}H_{13}N_3O_4$, $M_r = 272.28$): monoklinski kristalni sustav, prostorna grupa $P 2_1/n$ (No 14), $a = 12.0617(2) \text{ \AA}$, $b = 5.09640(10) \text{ \AA}$, $c = 21.2023(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 95.3400(10)^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$, $V = 1297.68 \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $T = 297(2) \text{ K}$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.54184 \text{ mm}^{-1}$, 9880 refleksija izmjereno ($4.062^\circ \leq \Theta \leq 79.368^\circ$), 2775 jedinstvenih refleksija ($R_{\text{int}} = 0.0321$, $R_{\text{sigma}} 0.0324$) su upotrebjene za sve izračune. Konačni R_1 je 0.0576 ($I > 2\sigma(I)$) i wR_2 je 0.1503.

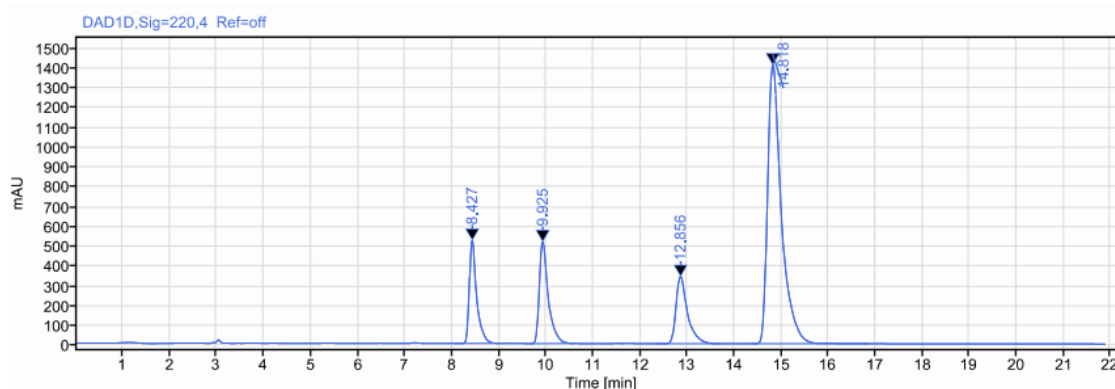
8.3. HPLC kromatogrami



Signal: DAD1D, Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.431	MM m	0.88	4074.74	375.21	25.04	
9.938	MM m	1.27	4079.20	310.78	25.07	
12.860	MM m	1.29	4066.74	240.21	24.99	
14.849	MM m	2.02	4051.78	206.94	24.90	
Sum			16272.46			

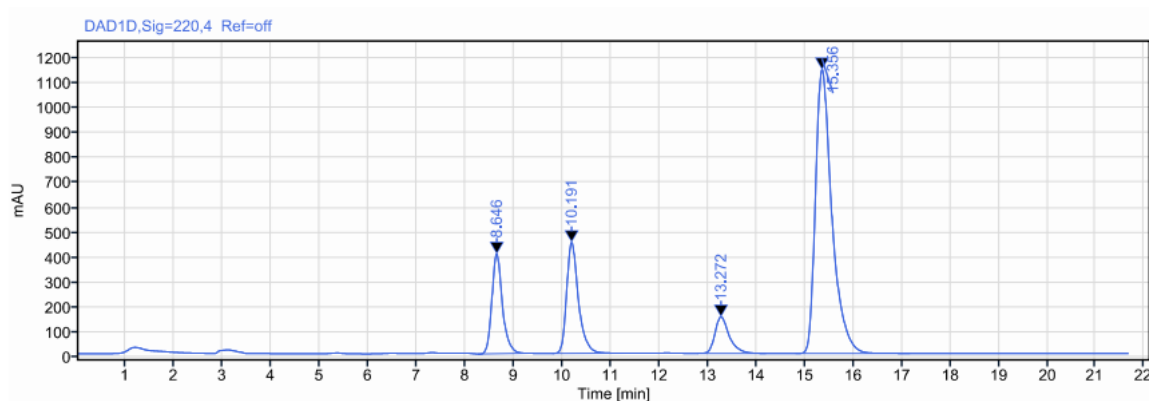
Slika D 74. Kromatogram reakcije sinteze racemičnog spoja **C1** dobiven korištenjem neutralnog **24d** kokatalizatora. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μ m), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D, Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.427	MM m	0.93	5620.65	519.68	12.08	
9.925	MM m	0.94	6745.15	512.54	14.50	
12.856	MM m	1.37	5712.51	338.38	12.28	
14.818	MM m	2.51	28436.20	1406.26	61.13	
Sum			46514.51			

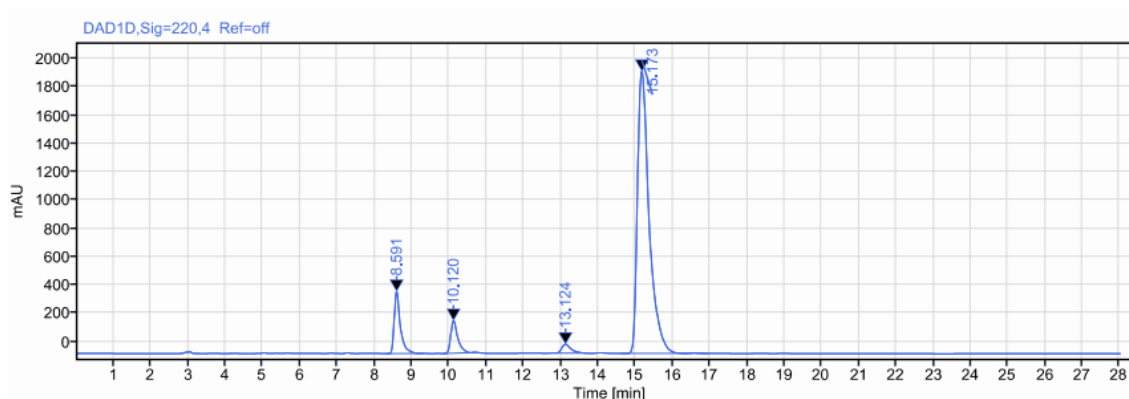
Slika D 75. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C1** dobiven korištenjem **24d**×HPF₆ kokatalizatora uz metanol kao otapalo na sobnoj temperaturi, *ee* (*syn*) = 9%, *ee* (*anti*) = 33%. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μ m), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.646	MM m	1.08	6075.19	400.76	13.99	
10.191	MM m	1.50	7520.10	445.18	17.32	
13.272	MM m	1.41	2974.42	146.51	6.85	
15.356	MM m	2.36	26848.83	1138.49	61.84	
Sum			43418.53			

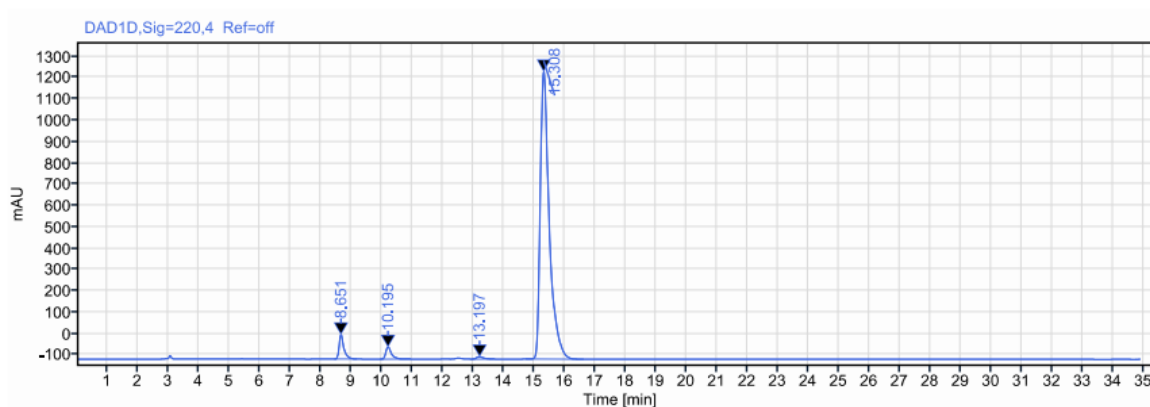
Slika D 76. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C1** dobiven korištenjem **24d**×HPF₆ kokatalizatora na sobnoj temperaturi, *ee* (*syn*) = 11%, *ee* (*anti*) = 80%. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.591	MM m	1.00	5048.60	437.72	9.60	
10.120	MM m	0.88	2962.92	228.79	5.63	
13.124	MM m	0.82	1067.69	63.03	2.03	
15.173	MM m	2.33	43526.27	1992.78	82.74	
Sum			52605.48			

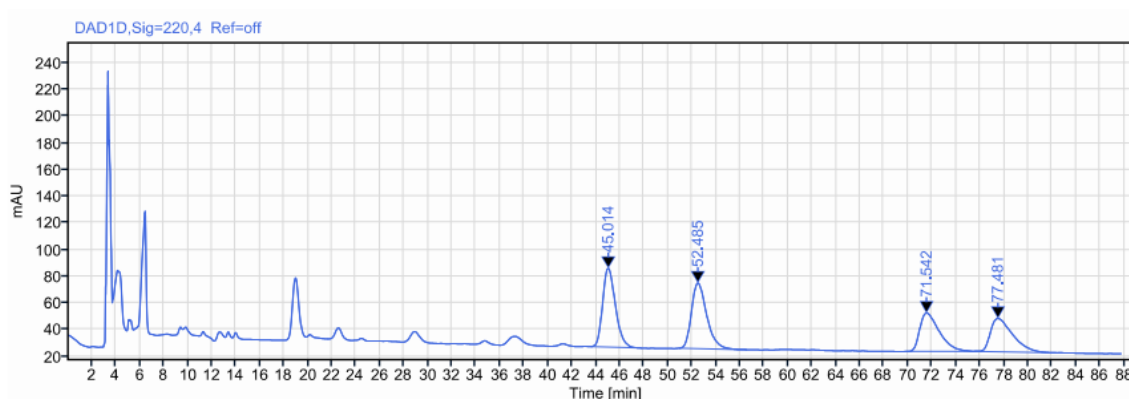
Slika D 77. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C1** dobiven korištenjem **24d**×HPF₆ kokatalizatora na 10 °C, *ee* (*syn*) = -26 %, *ee* (*anti*) = 95%. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.651	MM m	0.74	1248.23	114.89	4.17	
10.195	MM m	0.99	738.94	56.80	2.47	
13.197	MM m	0.76	181.60	11.43	0.61	
15.308	MM m	1.89	27778.42	1349.44	92.76	
Sum			29947.20			

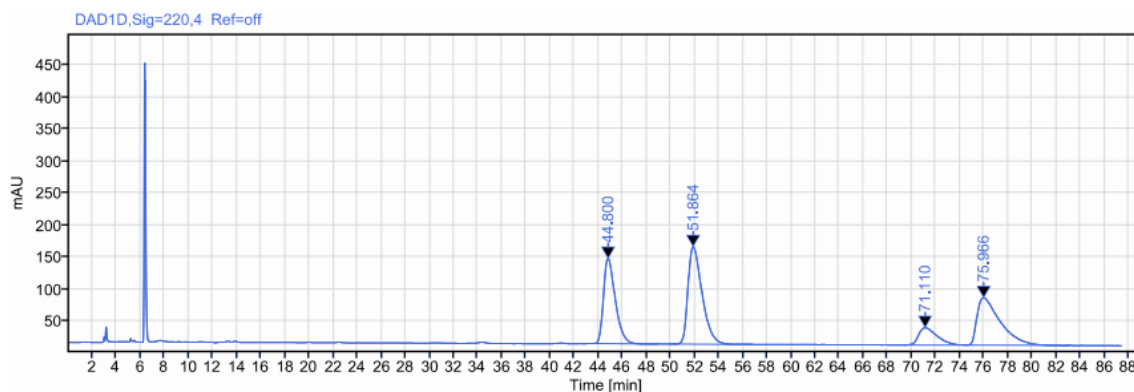
Slika D 78. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C1** dobiven korištenjem **24d**×HPF₆ kokatalizatora na 0 °C, *ee* (*syn*) = -26 %, *ee* (*anti*) = 99%. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
45.014	MM m	4.16	4393.48	59.20	28.88	
52.485	MM m	5.64	4353.61	49.30	28.62	
71.542	MM m	5.51	3249.82	28.84	21.36	
77.481	MM m	7.81	3215.73	25.00	21.14	
Sum			15212.64			

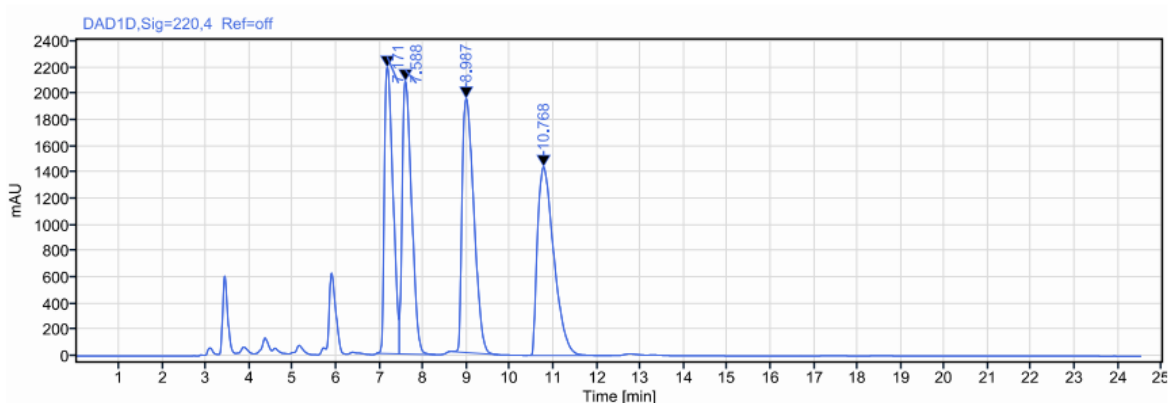
Slika D 79. Kromatogram reakcije sinteze racemata spoja **C2**. Chiralpak IC-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol = 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
44.800	MM m	5.23	9001.59	132.43	26.44	
51.864	MM m	6.96	12357.02	151.73	36.29	
71.110	MM m	5.17	2875.53	26.92	8.45	
75.966	MM m	8.68	9813.37	73.76	28.82	
Sum			34047.50			

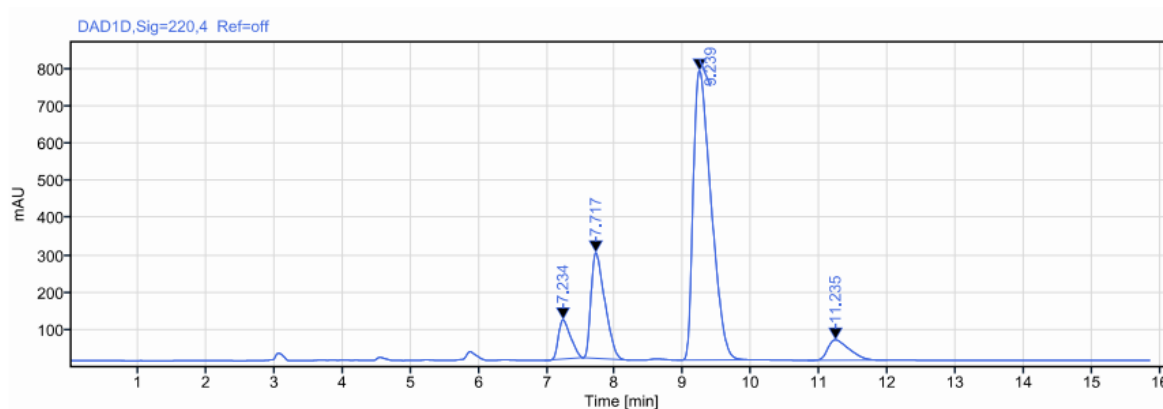
Slika D 80. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C2** dobiven korištenjem **24d**×HPF6 kokatalizatora na sobnoj temperaturi, *ee* (*syn*) = 16%, *ee* (*anti*) = 55%. Chiralpak IC-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol = 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
7.171	MM m	0.51	29908.00	2177.22	22.11	
7.588	MM m	0.83	31321.37	2077.37	23.15	
8.987	MM m	1.13	36420.65	1934.29	26.92	
10.768	MM m	1.97	37633.00	1436.19	27.82	
Sum			135283.03			

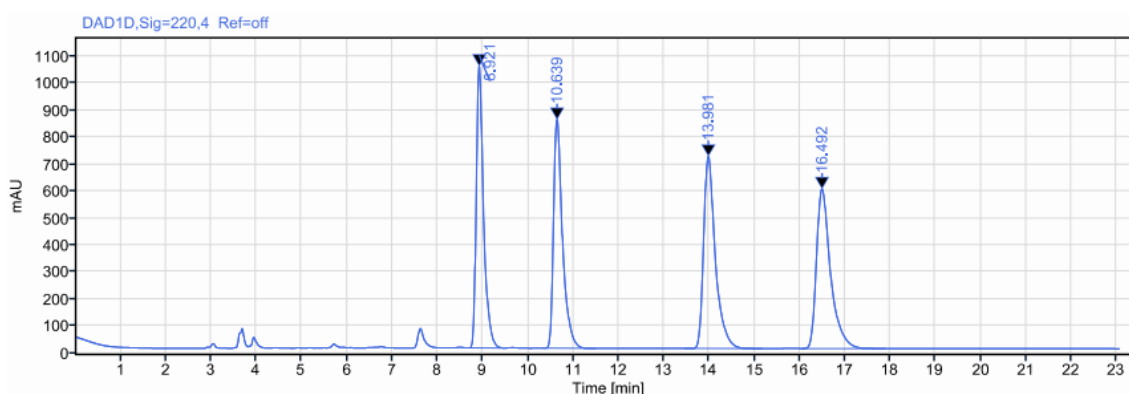
Slika D 81. Kromatogram reakcije sinteze racemata spoja **C3**. Chiralcel OD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:/2-propanol= 95:5, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
7.234	MM m	0.56	1295.14	105.37	6.28	
7.717	MM m	0.69	3991.18	283.88	19.34	
9.239	MM m	1.15	14163.28	777.74	68.62	
11.235	MM m	1.17	1190.04	54.79	5.77	
Sum			20639.65			

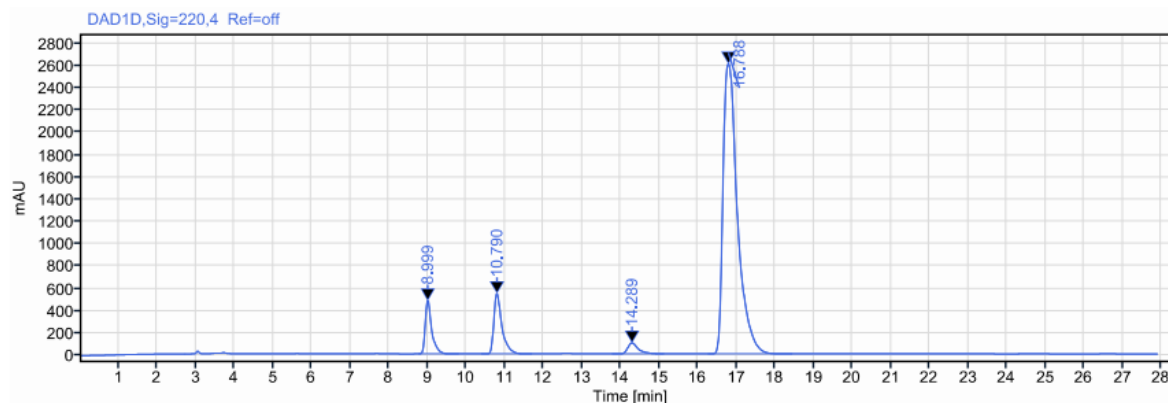
Slika D 82. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C3** dobiven korištenjem **24d**×HPF₆ kokatalizatora na sobnoj temperaturi, *ee* (*syn*) = 51%, *ee* (*anti*) = 84%. Chiralcel OD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 95:5, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.921	MM m	0.84	11617.02	1043.71	23.79	
10.639	MM m	1.16	11644.23	846.82	23.85	
13.981	MM m	1.72	12793.06	711.43	26.20	
16.492	MM m	1.87	12776.45	591.20	26.16	
Sum			48830.76			

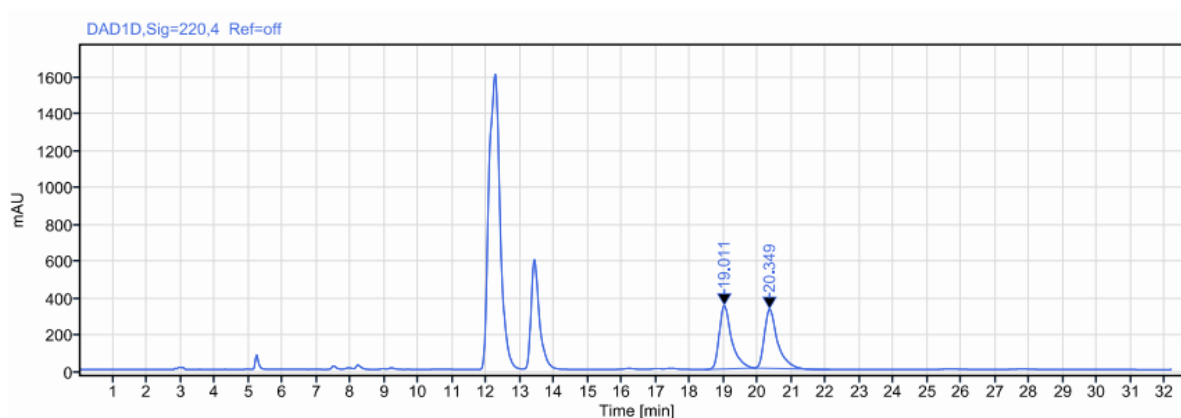
Slika D 83. Kromatogram reakcije sinteze racemata spoja **C4**. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.999	MM m	1.04	5539.74	475.04	6.71	
10.790	MM m	1.30	7825.97	540.96	9.48	
14.289	MM m	1.34	1839.13	98.34	2.23	
16.788	MM m	2.18	67325.39	2602.68	81.58	
Sum			82530.23			

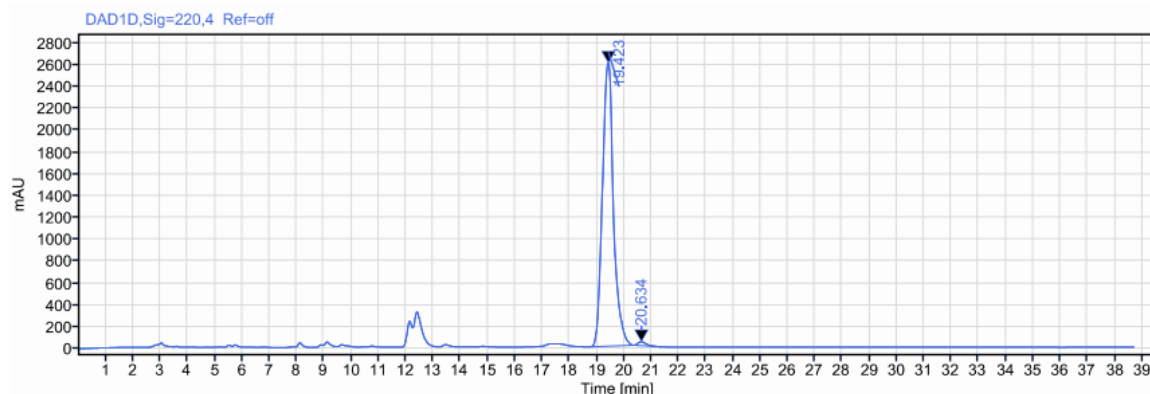
Slika D 84. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C4** dobiven korištenjem **24d**×HPF₆ kokatalizatora na sobnoj temperaturi, *ee* (*syn*) = 17%, *ee* (*anti*) = 95%. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
19.011	MM m	1.47	8675.23	342.28	50.21	
20.349	MM m	2.22	8600.98	320.37	49.79	
Sum			17276.21			

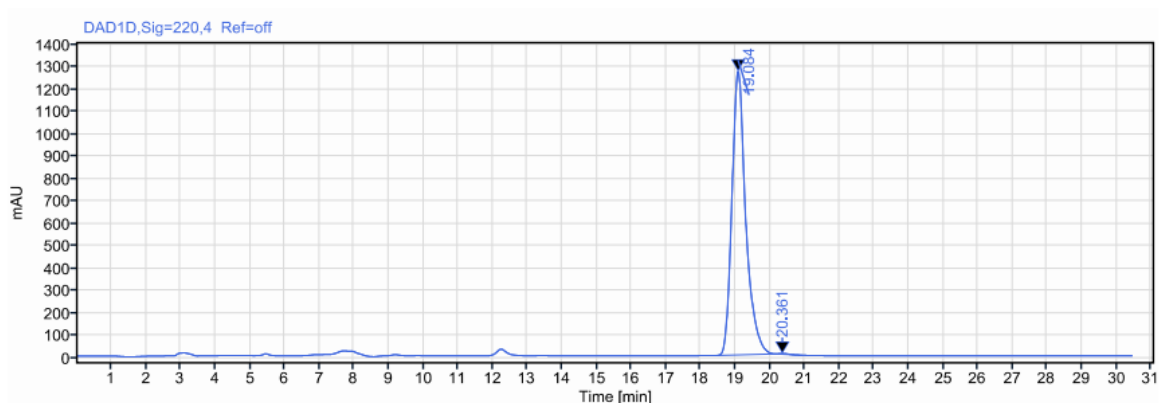
Slika D 85. Kromatogram reakcije sinteze racemata spoja **C5**. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
19.423	MM m	1.60	73039.02	2593.50	98.99	
20.634	MM m	1.00	747.06	35.90	1.01	
Sum			73786.08			

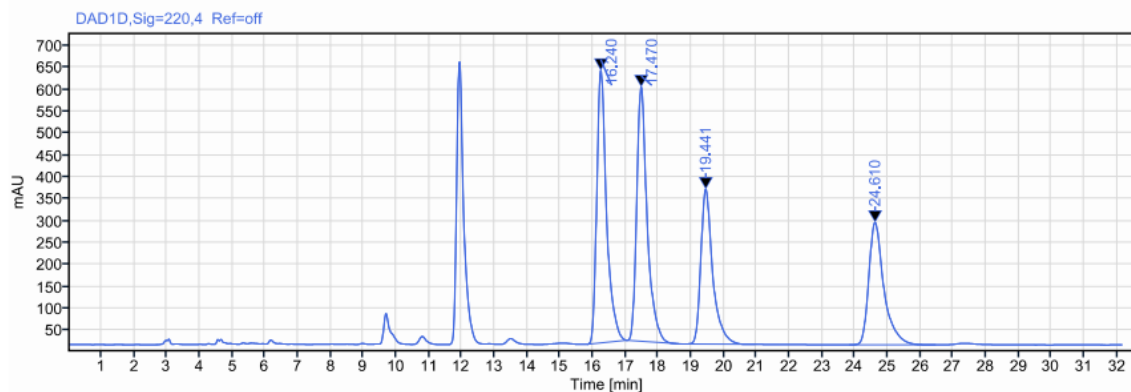
Slika D 86. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C5** dobiven korištenjem **24d**×HPF₆ kokatalizatora na sobnoj temperaturi, *ee* (*anti*) = 98%. AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
19.084	MM m	1.74	35177.12	1266.10	99.81	
20.361	MM m	0.77	65.78	3.54	0.19	
Sum			35242.90			

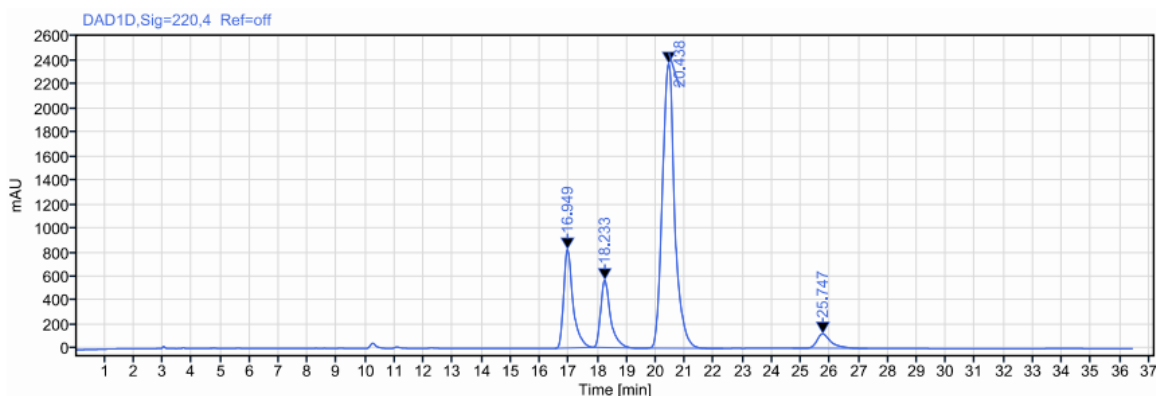
Slika D 87. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C5** dobiven korištenjem **24d**×HPF₆ kokatalizatora na 0 °C, *ee* (*anti*) > 99,5%. AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
16.240	MM m	1.20	12880.42	622.52	29.53	
17.470	MM m	1.71	12879.37	580.95	29.53	
19.441	MM m	2.28	8884.07	354.28	20.37	
24.610	MM m	2.63	8967.38	279.73	20.56	
Sum			43611.24			

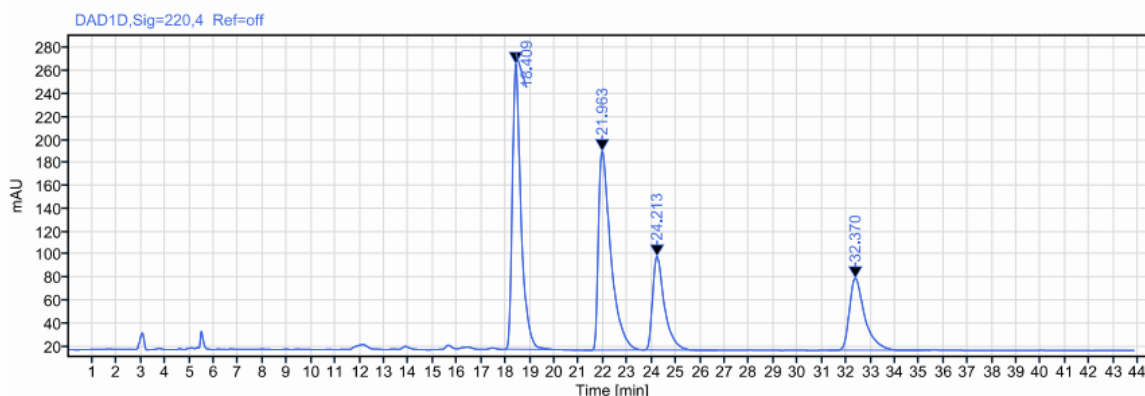
Slika D 88. Kromatogram reakcije sinteze racemata spoja **C6**. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μ m), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
16.949	MM m	1.30	18305.10	819.41	17.35	
18.233	MM m	1.52	13279.44	560.29	12.59	
20.438	MM m	2.98	69854.53	2366.73	66.21	
25.747	MM m	2.58	4069.83	119.86	3.86	
Sum			105508.90			

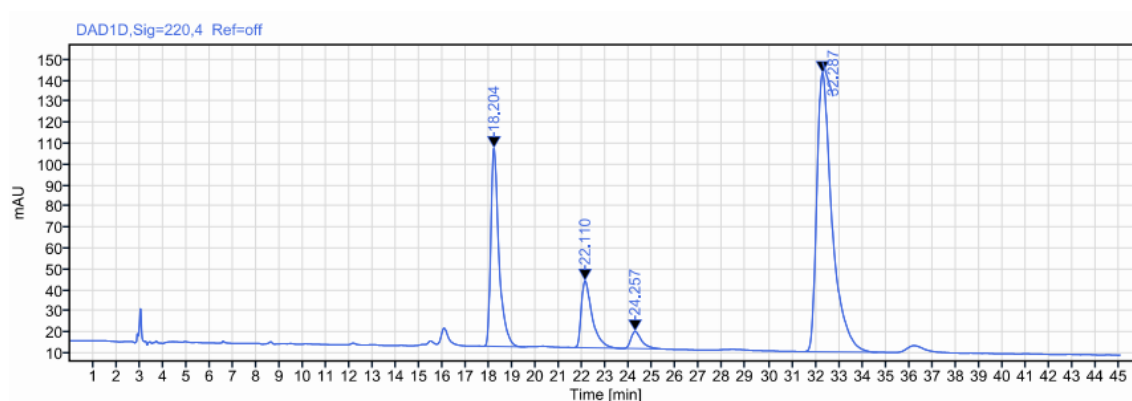
Slika D 89. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C6** dobiven korištenjem **24d**×HPF₆ kokatalizatora na sobnoj temperaturi, *ee* (*syn*) = 16%, *ee* (*anti*) = 89%. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μ m), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
18.409	MM m	2.46	6128.00	248.91	34.51	
21.963	MM m	2.40	6131.90	173.28	34.54	
24.213	MM m	3.04	2762.96	81.45	15.56	
32.370	MM m	4.19	2732.10	62.64	15.39	
Sum			17754.96			

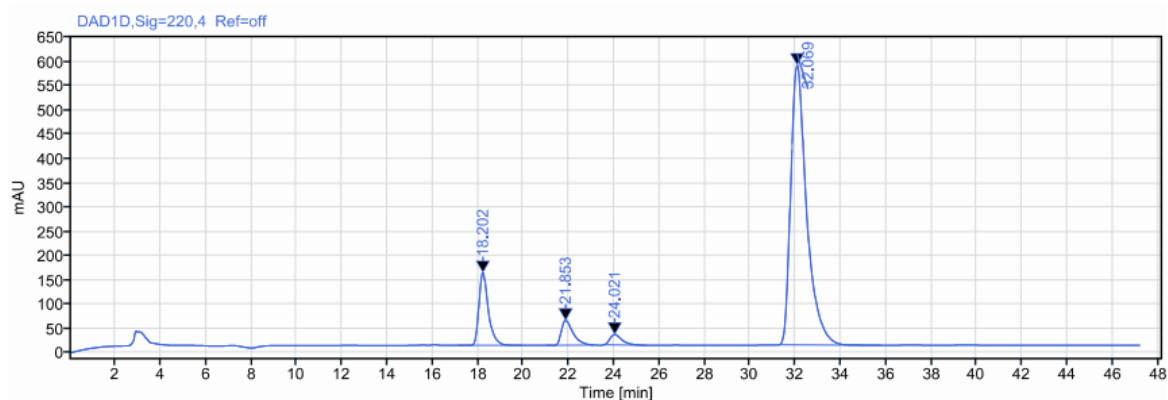
Slika D 90. Kromatogram reakcije sinteze racemata spoja **C7**. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μ m), *n*-heksan:2-propanol = 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
18.204	MM m	2.01	2278.34	94.47	23.66	
22.110	MM m	2.17	1031.00	31.89	10.71	
24.257	MM m	2.01	258.81	8.18	2.69	
32.287	MM m	3.26	6059.92	132.98	62.94	
Sum			9628.07			

Slika D 91. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C7** dobiven korištenjem **24d**×HPF6 kokatalizatora na sobnoj temperaturi, *ee* (*syn*) = 38%, *ee* (*anti*) = 92%. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μ m), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
18.202	MM m	2.79	4317.03	149.72	12.31	
21.853	MM m	2.07	1822.75	51.10	5.20	
24.021	MM m	1.86	772.87	21.38	2.20	
32.069	MM m	4.48	28147.64	576.91	80.28	
	Sum		35060.29			

Slika D 92. Kromatogram reakcije sinteze spoja **C7** dobiven korištenjem **24d**×HPF6 kokatalizatora na 0 °C, *ee* (*syn*) = 41%, *ee* (*anti*) = 95%. Chiralpak AD-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm), *n*-heksan:2-propanol= 90:10, 220 nm, 1 ml/min.

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Luka Barešić

Datum rođenja: 15. listopada 1989.

Mjesto rođenja: Zadar

e-mail: lbaresic89@gmail.com

Obrazovanje

2004.-2008. Opća gimnazija, Srednja škola Biograd na Moru

2008.-2014. Sveučilišni preddiplomski studij Kemija, Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet

2014.-2017. Sveučilišni diplomski studij Kemija, Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet

2019.- danas Doktorski studij Kemija, Kemijski odsjek, Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet

Radna mjesta

2019.-2021. Naslovni asistent u Praktikum za Organsku kemiju, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2019.-danas Asistent, Laboratorij za fizikalno-organsku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb

Sudjelovanje na znanstvenim skupovima

1. Symposium of doctoral students, 2020, Zagreb, Croatia, Influence of intramolecular hydrogen bond on stereochemistry of Diels-Alder cycloaddition and desymmetrization of anhydride, **poster**.

2. European Symposium on Organic Chemistry: Virtual Mini Symposium, 2021, Cycloaddition vs. Aza-Michael addition of furfuryl guanidines and their salts, **poster**.

3. 21st Tetrahedron Symposium Online, 2021, Synthesis of thiourea- and guanidinium-substituted oxanorbornanes and their cocatalytic activity in aldol reaction, **poster**.

4. 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers and 5th Symposium Vladimir Prelog, 2021, Lošinj, Croatia, Cocatalytic activity in aldol reaction of novel thiourea- and guanidinium-oxanorbornanes, **poster**.

5. 6th Symposium of doctoral students, Zagreb, Croatia, Synthesis of novel guanidinium-substituted oxanorbornanes and their cocatalytic activity in aldol reaction, **usmeno priopćenje**.
6. 8th EuChemS Chemistry Congress, Lisbon, Portugal, 2022, Tandem Diels-Alder-aza-Michael reaction - a new synthetic approach to rigid polycyclic guanidines, **poster**.
7. 19th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bratislava, Slovačka, 2022. Anion-induced aza-Michael addition of furfurylguanidines to dimethyl acetylenedicarboxylate **poster**.

Publikacije

1. Glasovac Z., Barešić L., Margetić D., *Comput. Theor. Chem.* **1229** (2023) 114342.
2. Glasovac, Z., Barešić, L., Margetić, D., *Molecules*, **28** (2023) 2218.
3. Barešić, L., Margetić, D., Glasovac, Z., *Int. J. Mol. Sci.* **23** (2022) 16036.
4. Antol, I., Barešić, L., Glasovac, Z., Margetić, D., *Croat. Chem. Acta* **92** (2019) 279 – 286.
5. Glasovac, Z., Barešić, L., Antol, I., Margetić, D., *ChemPlusChem* **83** (2018) 845 – 854.

Ostale publikacije

1. Barešić, L., Margetić, D., Glasovac, Z., *Chem. Proc.:* MDPI Books 2021.